

### Syntéza specificky substituovaných heterocyklů katalytickými reakcemi.

Předložená disertační práce se zabývá vývojem nových syntetických postupů pro přípravu sloučenin obsahujících  $\delta$ -laktonovou a laktamovou funkční skupinou. Syntézy jsou založeny na reakcích katalyzovaných komplexními sloučeninami přechodných kovů, zejména palladia. Tato problematika spadá do oblasti chemie dlouhodobě studované v laboratoři školitele. Z obecného hlediska se jedná o téma zabývající se fundamentálními koncepty organické syntézy. Jinými slovy jde o projekt v oblasti základního výzkumu, který by měl přinést nové poznatky ohledně jak syntetických, tak stereochemických aspektů přípravy těchto látek a jejich využití v dalších odvětví chemie, jako např. cílená organická syntéza přírodních či bioaktivních sloučenin.

Práce je v podstatě řazena zaběhlým způsobem a podle obvyklých pravidel. V kapitole zabývající se úvodem do problematiky je rozčleněna do dvou částí. První s věnuje výskytu sloučenin s  $\delta$ -laktonovou a laktamovou funkční skupinou v přírodě a probírá syntetické postupy vedoucí k jejich přípravě. Druhá část se zabývá Stilleho couplingem a její mechanismem a obecně katalýzou cross-couplingových reakcí. Ač tato část je jistě velmi zajímavá je napsána poněkud rozvláčně a dost nepřesně. Chybí novější citace týkající se posledních poznatků ohledně reakčního mechanismu. Ohradil bych speciálně proti používání výrazu „komplexy ve tvaru písmene T“ (např. str. 31, odst. 6, ř. 6). Zcela určitě nebudou úhly mezi jednotlivými vazbami  $90^\circ$ ,  $90^\circ$  a  $180^\circ$ . V tomto ohledu měla být příslušným pasážím věnována větší pozornost. (Další doporučená literatura: *Organometallics* **2006**, *25*, 5788-5794 a speciálně přehledný článek v *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040–3053). Přes uvedené výtky, je zásadním přínosem vyřešení reakčního mechanismu a určení katalyticky aktivní částice, tj. palladiové čerňi.

Kapitola obsahující popis získaných výsledků je velmi obsáhlá. Z popsanych výsledků je zřejmé, že postup byl vykoupen obrovským nasazením a značnou vytrvalostí, jež vedla ke kýženému úspěchu. O tom svědčí i publikování výsledků této práce v prestižním časopise *Organic Letters*. Na druhou stranu je však nutné konstatovat, že předložená práce nebyla sepsána zrovna šťastným způsobem. Popis postupu práce je velmi rozvláčný. Zvlášť pak části popisující přípravu výchozích látek pomocí popsanych postupů jsou, dle mého soudu, zbytečně detailní. Co se týká získaných výsledků, tak je možné konstatovat, že vytčené cíle byly dosaženy a podařilo se připravit nejen cílové látky, ale objevit celou řadu zajímavých „vedlejších“ reakcí a objasnit jejich reakční mechanismus. Z mnoha získaných výsledků bych zde zmínil cross-couplingovou reakci katalyzované práškovým niklem (str. 118). V tomto ohledu je škoda, že této reakci nebyla věnována větší pozornost. Navíc je zdůvodnění neurčení výtěžku pochybné. Proč disertant neurčil výtěžek třeba pomocí  $^1\text{H NMR}$  nebo GC. Dále bych na tomto místě připomenul práci Lipshutz (Org. Lett. **2008**, *10*, 4279-4282) a Vallriberové (*Tetrahedron* **2012**, *68*, 6517-6520) zabývající se cross-couplingovými reakcemi katalyzovanými niklem na nosičích.

#### Obecné poznámky k úpravě.

- Proč je práce psaná v množném čísle?! Jedná se snad o majestátní plurál (čili královský plurál)?
- Text je rozkouskovaný do pidikapitol, které často obsahují pouze jednu reakci.
- Tabulky jsou obecně velmi nepřehledné. Nevím, proč se disertant nemohl inspirovat grafickou úpravou používanou v odborných časopisech.

- d) Různá velikost schémat.  
 e) V tabulkách není jasné, o jaké výtěžky se jedná, o izolované, stanovené pomocí NMR atd.

### Lingvistické poznámky

Text přímo hýří používáním nesprávných výrazů a termínů. Za zvláštní zmínku či komentář stojí některé výrazy či slovní spojení, jejichž použití je buď výsledkem otrockého překladu přímo z angličtiny nebo lingvistickou negramotností či obojího. Není jasné, proč se nepoužívají výrazy, které mají zcela odpovídající a rovnocenný protějšek v českém jazyce. Zřejmě se jedná o snahu dosáhnout slovní výrazové originality, která však v konečném výsledku svědčí o opaku, tj. o chudé gramatické a slovní zásobě.

- a) Typickým příkladem je používání podstatného slova „struktura“ místo „látka“ či „čínidlo“ či „reaktant“. Pojem struktura je nevhodně používán v celé disertační práci.

Rada dalších příkladů se nalézá na

- Str. 52, odst. 3, ř. 7. Struktura? Lépe regioisomer.  
 Str. 54, odst. 2, ř. 8. „struktura“  
 Str. 60, odst. 2, ř. 5. „struktura“  
 Str. 64, odst. 3, ř. 3. „struktura“  
 Str. 67, odst. 3, ř. 2. „struktura“  
 Str. 79, odst. 3, ř. 2. „struktura“  
 Str. 89, odst. 2, ř. 4. „struktura“  
 Str. 91, odst. 2, ř. 4. „struktura“  
 Str. 97, odst. 3, ř. 3. „požadovaná struktura“  
 Str. 97, odst. 4, poslední řádek, „struktura“  
 Str. 98, odst. 1, ř. 4. „struktura“  
 Str. 122, odst. 3, ř. 1. „struktura“  
 Str. 123, odst. 3, ř. 1. „struktura“  
 Str. 124, odst. 4, ř. 3. „struktura“  
 Str. 129, odst. 2, ř. 3. „struktura“.  
 Str. 134, odst. 2, ř. 2. „struktura“  
 Str. 134, odst. 1, ř. 1. „struktura“

### **Slovník cizích slov ABZ.CZ**

Slovo: struktura

Význam: stavba, (způsob) uspořádání, organizace, vnitřní řád, soustava, složení, kompozice, systém

- b) Používání slova funkce. Zcela zjevně se jedná o otrocký překlad anglického slova „functionality“.

Str. 51, odst. 3, ř. 1. Výraz „azidová funkce“ je nesmysl. Jedná se „azidovou funkční skupinu“. (Taktéž na str. 4, odst. 2, ř. 2. Karbonylová funkce str. 89, odst. 1, ř. 6;

Str. 95, odst. 2, ř. 3. Co si mám představit pod výrazem „aktivátor karbonylové funkce“?

Str. 96, odst. 1, ř. 1. Co si mám představit pod výrazem „elektron-donorní funkce“.

Str. 114, poslední řádek. „funkce“

- c) Další perly:

Str. 13, odst. 2, ř. 1. Hrozná věta.

Str. 13, odst. 2, ř. 2. Hrozný výraz. Laktamy nejsou analoga laktonů.

- Str. 13, odst. 3, ř. 1. Hrozná formulace.
- Str. 14, odst. 2, ř. 2. Není jasné, co se myslí výrazem „vytyčený skelet“. Též na str. 15, odst. 1, ř. 1.
- Str. 17, odst. 4, ř. 6. Není jasné, proč se používá slovo „purifikace“ místo „přečištění“ (též např. str. 54, odst. 3, ř. 7, atd.)
- Str. 24, odst. 1, ř. 3. Výraz „... niklem katalyzovaná reakce ...“ je chybný, neboť se jedná o reakci katalyzovanou buď „komplexními sloučeninami niklu“ či „sloučeninami niklu“. Rozhodně není reakce katalyzovaná kovovým niklem, jak se nám snaží namluvit disertant.
- Str. 24, schéma 14. Bylo by vhodnější použít místo názvu „Burgessův reagent“ název „Burgessovo činidlo“.
- Str. 24, odst. 3, ř. 1. Bylo by vhodnější použít místo výrazu „screening biologické aktivity“ výraz „testování biologické aktivity“. Slovo screening se vyskytuje i dalších místech, např. str. 24, odst. 2, ř. 1; str. 27, odst. 2, ř. 2.
- Str. 26, odst. 3, ř. 1-2. Uvedená část věty je prostě strašná. Nazývat isochinolinový strukturní motiv výrazem „... v podobě struktur *ortho*-kondenzovaných benzenovým jádrem
- Str. 27, odst. 1, ř. 1. „Pro odpovídající struktury ...“ spíše „Pro odpovídající látky ...“.
- Str. 28, odst. 2, ř. 2. Není jasné, proč se používá slovo „kompletace“ místo „dokončení“.
- Str. 29, odst. 1, ř. 2. Není jasné, co se myslí výrazem „elektron-akceptorní substituce“. Znám nukleofilní či elektrofilní substituci, ale elektron-akceptorní ne. Zřejmě se jedná o nový reakční mechanismus.
- Str. 51, odst. 1, ř. 8. „... derivát substituovaný atomem cínu ...“ správně by tam mělo být „... derivát substituovaný trialkylstannylovou skupinou ...“
- Str. 51, odst. 1, ř. 7-8. Popis konjugované adice je na hranici odborného kretenismu. Nevím, kdo disertantovi poradil používat slovo „interakce“ místo „reakce“. Tyto dva termíny nejsou ekvivalentní. Také na str. 76, odst. 2, ř. 9.
- Str. 52, odst. 2, ř. 4. Proč výraz „kationický“ snad „kationový“, ne?
- Str. 54, odst. 2, ř. 7. Kontamitant???
- Str. 56, odst. 2, ř. 3. Jedná se o alkylzinečnatou sloučeninu a ne o „alkylzinkové specie“.
- Str. 57, odst. 2, ř. 1. Nevím, co si mám představit pod pojmem „cyklizační prekurzor“.
- Str. 57, odst. 3, ř. 1. Co to je za výraz „zink-akrylát“?
- Str. 59, odst. 3. Tento odstavec nedává nesmysl.
- Str. 60, odst. 3, ř. 3-4. Velice zvláštní slovo slovosled. Mimochodem, ten se vyskytuje i jinde.
- Str. 60, odst. 1, ř. 1. Nevím, co si mám představit pod pojmem „látky s aromatickou substitucí“?
- Str. 64, odst. 4, ř. 1. „Neprotektované ...“ Použití přídavného jména „neochráněná“ by bylo gramotnější.
- Str. 65, odst. 2, ř. 1. Místo výrazu „konkordance“ by tam mělo být „... je v souladu s ...“ (také na str. 87, odst. 5, ř. 5).
- Str. 67, odst. 1, ř. 1-2. Velmi divná věta.
- Str. 80, odst. 3, ř. 4. „vinylická“ snad vinylová, ne! (Totéž na str. 101, od. 1, ř. 6.)
- Str. 96, odst. 1, ř. 6. „stereoizomer“. Asi se jedná o překlep.
- Str. 99, odst. 2, ř. 2. Není jasné, proč se používá slovo „utilizovat“ místo „využít“.
- Str. 101, odst. 1, ř. 9. Není jasné, proč se používá slovo „diferencovány“ místo „odděleny“.

- Str. 112, odst. 3, ř. 4. Není jasné, proč se používá slovo „vakantní“ místo „prázdný“ nebo „neobsazený“.
- Str. 115, odst. 1. Disertant si neustále plete pojmy „interakce“ a „reakce“
- Str. 115, odst. 2, ř. 5. Výraz „syntetický vzduch“ je vsutku originální.
- Str. 117, odst. 1, ř. 3. Celý řádek je blábol.
- Str. 118, odst. 1, ř. 4-5. Hrozný výrazy.
- Str. 127, odst. 3, ř. 7. Výraz „otáčivost je přítomností kruhu omezena.“ Disertant zjevně chce říci, že rotace (otáčivost) kolem určitých vazeb je omezena. Bohužel nechtěně si plete „otáčivost“, tj. optickou otáčivost, s rotací kolem vazeb (otáčivostí kolem vazeb).

### Faktické poznámky

- Str. 11. MeCN není zkratka, ale chemický vzorec
- Str. 11. Co se myslí výrazem „r.t.“? Tato hodnota může ležet v rozmezí 15-30 °C.
- Str. 27, odst. 3. První věta obsahuje úplně stejnou informaci jako odstavec 2.
- Str. 29, schéma 23. Co se týká přenositelnosti skupin R z R<sub>4</sub>Sn, tak v případě alkylových se přenáší v podstatě pouze methylová skupina a ostatní alkylové skupiny ne. Proto se používají ve Stilleho couplingu trialkylstannylové skupiny.
- Str. 30 V pořadí přenositelnosti funkčních skupin z organociničitých sloučenin chybí Me, který se přenáší daleko rychleji než ostatní alkylové skupiny.
- Str. 32, odst. 2, ř. 4. Výraz „termodynamická studna“ by stál za bližší vysvětlení.
- Str. 53, schéma 49. Ve struktuře chybí NH<sub>2</sub> skupina.
- Str. 54, odst. 1, ř. 3. Během reakce nemůže docházet k eliminaci molekuly I<sub>2</sub>, ale jiné molekuly nebo částice.
- Str. 54, schéma 51. Nejsou uvedeny reakční podmínky.
- Str. 66, schéma 68. Rovnice popisující reakční mechanismus na druhém řádku je velmi zjednodušená.
- Str. 64, odst. 4, ř. 1.
- Str. 67, odst. 2, poslední řádek. Zde uvedená poznámka je úplně zbytečná.
- Str. 73, kapitola 3.1.2.4. Název kapitoly je, diplomaticky řečeno, zavádějící. Kapitola vůbec nepopisuje kinetické studie, žádné reakční rychlosti se tam nevyskytují. Jedná se o studium vlivu reakčního času na složení reakční směsi.
- Str. 80, odst. 1. Proč nebyla <sup>129</sup>Sn NMR spektra organociničitých sloučenin R<sub>3</sub>SnX (X = halogen) srovnána s literárními údaji?
- Str. 86, tabulka 20. Pro srovnání chybí hydrostannylace volného alkoholu.
- Str. 87, poslední odst. Uvedené tvrzení je nepodložené, o žádný elektronový vliv se nejedná. Jedná se o vliv sterický.
- Str. 96, od. 1, poslední řádek. To co je tvrzeno, je známo.
- Str. 101, od. 2. Není mi jasné, jak mohl disertant provádět kvantitativní měření na základě residuálních signálů deuterovaného rozpouštědla jakožto vnitřního standardu. Takovouhle zhůvěřilost jsem v životě neviděl. Normálně, tedy správně, se to dělá tak, že do reakční směsi se přidá vnitřní standard.
- Str. 103, od. c. Míchání má zásadní vliv na přenos hmoty a tepla v roztoku. To není nic překvapivého. Několik odkazů pro inspiraci: *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 225-229; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5313-5317.
- Str. 103, od. d. Pokud je teplota určující faktor pro průběh reakce, měla být studie prováděna také při různých teplotách.
- Str. 115, od. 2. Celý odstavec je nesmyslný.
- Str. 118, Tabulka 37. Pro srovnání chybí údaje z předchozích experimentů.

Str. 119-123. Mnohé kapitoly týkající se údajných aplikací jsou často založeny pouze na jednom a k tomu ještě neúspěšném pokusu (např. kap. 3.1.2.18, 3.1.2.19, atd.).

Str. 122, kap. 3.1.2.21. Není, jasné proč neprobíhala obyčejná tvorba etheru.

Str. 124, tab. 39. Výsledky se liší od údajů v tabulce 34. V čem jsou rozdílné podmínky. Jak je to možné?

Str. 126, schéma 121. Ve strukturách sloučenin se vyskytuje dvojbázný atom uhlíku.

Str. 127, poslední od. Uvedené závěry vůbec neberou v úvahu, že dynamické chování sloučenin v roztocích nemusí souhlasit s jejich rigidním uspořádáním v krystalové mřížce a proto může existovat celá řada různých konformerů, jenž by splňovaly nároky nutné pro uskutečnění reakce.

### Experimentální část.

a) Chybí systematické názvy sloučenin.

b) Úprava také nic moc. Není jasné, co k čemu patří.

c) Často chybí navážky, či alespoň měřítka v jakém byly reakce provedeny. V případě provádění sérií reakcí za stejných podmínek chybí obecný postup provádění reakcí.

### Konkrétní dotazy

1. Str. 66, odst. 1, poslední řádek. O jakou izomerizaci se jedná?

2. Str. 77, odst. 3. Autor píše, že došlo ke konverzi, ale nepíše, co vzniklo (viz tabulka 12 a též 13, 14 atd.)! Ani se nezmiňuje o výtěžcích produktů. Dále na konci odstavce píše, že došlo ke krystalizaci Pd. Skutečně? Bylo by zajímavé vědět, jakým způsobem zjistil, že se jedná o krystalické palladium.

3. Není jasné, jaký je rozdíl v reakčních podmínkách v tabulkách 20 a 24. V čem tkví optimalizované podmínky?

4. Kinetická měření (str. 100-104).

a) Když se prováděla kinetická měření, byl stanoven řád reakce vzhledem k jednotlivým reaktantům? Pokud ano, proč není uveden a pokud ne, proč ne. Bez těchto údajů není možné hovořit o jakémkoliv kinetické studii.

b) Jaká byla chyba měření?

c) Pokud byla změřena absolutní kinetická křivka, pak se s námi rád disertant podělí a znalost absolutní reakční rychlosti.

5. Jak katalyzátor ovlivňuje laktonizaci.

d) Látky **54chf** a **54chg** jsou výsledkem dvou nezávislých na sebe navazujících reakcí:

a) cross-couplingu a b) laktonizace. Co se vlastně měřilo: rychlost tvorby C-C vazby, tedy cross-couplingu, nebo rychlost laktonizace? Jaký je rozdíl v reakčních rychlostech těchto dvou kroků a který z nich určuje rychlost reakce?

(schéma 103, 104, atd.)

6. a) Proč se studie vlivu additiv, tj. solí Li, na průběh reakce prováděla s jinými substráty než předešlé studie (tab. 31)?

b) Proč nebyl studován vliv LiBr a LiI na průběh reakce?

Závěry uvedené jsou velmi sporné, protože chybí jakákoliv kinetická data či alespoň vliv additiv na složení reakční směsi v závislosti na čase.

7. Bylo by zajímavé zjistit termochemická data sloučenin **101** a **102**. Z těch by bylo možné určit termodynamickou stabilitu.

8. Proč byla zvolena reakční teplota 70 °C pro studium enantioselektivních reakcí (str. 128)? Proč nebyl zkoušen vliv reakční teploty na asymetrickou indukci.

Závěrem bych chtěl poznamenat, že přes výše uvedené výtky, se mi práce a dosažené výsledky líbí. Nicméně, písemné zpracování by si bývalo zasloužilo lepší přístup. Je zřejmé, že disertant odvedl pořádný kus experimentální práce a dosažené výsledky jsou dílem zcela jistě jeho velké trpělivosti, pečlivosti a nezlomného pracovního nasazení. Proto bych si dovolil konstatovat, že předložená práce je splňuje předpoklady kladené na tento typ prací. Proto ji doporučuji k obhajobě.

V Praze                      dne    29. 8. 2015

Prof. RNDr. Martin Kotora, CSc