

## Posudek na doktorskou disertační práci

*Ing. Břetislava Brože : Využití polarizovaných ethylenů pro syntézu vybraných dusíkatých heterocyklů*

Předložená disertační práce je syntetickou prací z oblasti heterocyklické chemie, která se zabývá přípravou shora uvedených sloučenin, sledováním podmínek k jejich přípravě a podrobnou strukturní analýzou syntetizovaných látek a meziproductů.

Celková práce je prezentována na celkem 146 stranách, za nimiž jsou uvedena významná spektra NMR a HRMS, podporující uváděnou strukturu syntetizovaných látek. Následně pak autor přiložil rovněž kopie dvou již publikovaných článků v renomovaných zahraničních časopisech Monatshefte für Chemie a ARKIVOC.

Práce sestává z klasických částí. Začíná velmi podrobnou literární rešerší zaměřenou na látky nesoucí polarizované *push-pull* struktury ethylenu, ať již přírodního či syntetického původu, vždy se zaměřením na jejich aplikaci pro prokázané biologické vlastnosti nejrůznějšího typu. Tato rozsáhlá část naplňuje kolem 50 stran textu.

Překvapuje mne, že po té kapitole následuje hned experimentální část. Sám bych dal přednost zvyklostem v časopisecké literatuře, že nejprve se uvede Diskuse a výsledky a teprve poté se shrnou postupy a charakteristiky připravených látek. Chápu, že doktorand nejprve musel něco připravit a charakterizovat, nicméně pro kteréhokoliv čtenáře, je nezbytné do problematiky vklouznout povídáním o záměrech, problémech a jejich překonávání a konečném vyřešení struktury, tedy diskusí ohledně prováděné práce.

Tato experimentální část, stejně jako následující část diskusní jsou děleny na dvě kapitoly, tak, jak je zadání práce formulováno. V první z nich se hovoří o syntéze methyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylátů cestou reakce *p*-substituovaných benzendiazonium tetrafluoroborátů se substituovanými enamino estery připravenými ze substituovaných  $\beta$ -keto esterů reakcí s primárními či sekundárními aminy. Druhá část se pak zabývá syntézou laktamů s různým počtem členů v kruhu, jejich C-alkylací vedoucí ke vzniku cyklických enaminů. Tyto pak v následující reakci se podrobují interakci s nukleofilními reagenty tvořenými z řady C-kyselin. Vzniklé produkty se podrobí reakci, vedoucí ke štěpení jedné z vázaných akceptorních skupin původně zavedených použitou C-kyselinou a takto získané látky s různě velkými kruhy cyklických enaminů vstupují do reakce s *o*-halogenovanými benzylbromidy. Na to navazuje nejvýznamnější část doktorské práce spočívající v Pd-katalyzované intramolekulární Buchwald-Hartwigově aminaci za vzniku nového kruhu. Taková cyklizace se úspěšně daří u systémů s šesti a sedmičlenným enamínovým skeletem. U systému s pětičlenným skeletem požadovaná reakce vyžadovala k úspěšné realizaci podrobnější studii, zaměřenou na prozkoumání různých forem Pd katalyzátorů. Realizace vedle *o*-brombenzylbromidů se dařila při vhodně zvoleném katalyzátoru realizovat rovněž s *o*-chlor deriváty. Konečné produkty XIII vzhledem k fyzikálním vlastnostem a nestabilitě byly převáděny na stabilnější aromatizované skelety ve formě chloristanů.

Při hodnocení předložené práce má oponent ulehčenou práci, protože větší část práce byla publikována a již před publikací prošla přísným recenzním řízením.

Při hodnocení práce je třeba konstatovat, že práce byla vytvořena s velkým zaujetím pro získání nových produktů a že doktorand k určení struktury využil všech dostupných moderních spektrálních metod, DSC, MS a rentgenostrukturní analýzu a měření správně vyhodnocoval a neváhal využít ani DFT výpočtů při řešení reaktivity stereoisomerů. Vždy jsou diskutované a vyhodnocené výsledky získaných analýz a porovnány s očekávanou strukturou. Přínosem je rovněž uvedení výsledků biologického hodnocení vzorků.

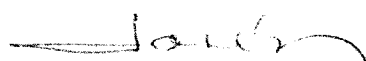
Práce je pečlivě sepsána a napsána bez překlepů a chyb. Na zpracování mně vadí jen jedna skutečnost a to že autor šetřil schémata a vzorci v textu, které sice uvedl s úplným průběhem a činidly již na začátku těch velkých kapitol, ze kterých se práce skládá, ale pak jen operoval s římskými číslicemi sloučenin, aniž by např. uvedl **enamin XI**, **benzylsubstituovaný enamin XII** nebo ještě lépe uvedl jeho vzorec. Tímto způsobem, že práce se obtížně čte a nutí čtenáře, aby si vyhotovil svoje schéma s čísly sloučenin. Dále bych očekával, zejména při hledání vhodných podmínek jednotlivých dílčích reakcí, nastínění mechanismu těchto dějů, které by tomuto účelu napomohly a to zejména tehdy, když už podobné reakce byly provedeny. Mechanismu reakce se autor věnuje vždy až v poslední fázi syntézy v obou kapitolách tedy při tvorbě látky **Va (Va')**, kdy vychází z analogie v literatuře a pak při aplikaci Buchwald-Hartwigovy aminace v jejím intramolekulovém provedení. Velmi je třeba vyzvednout úsilí doktoranda zabývat se vždy i sledováním reaktivity různých stereoisomerů a hledání důvodů pro jejich rozdílnou reaktivitu v následném kroku.

Ve Schématech (str.98 a další) doporučuji uvádět výtěžky v procentech až u produktu, ne pod šipkou. Za vysvětlení by stálo např. převedení látky **250** na **251** za podmínek podle Schématu 62.

Požadoval bych vysvětlení jak autorovi pomůže DSC pro určení bodů tání směsných vzorků, zejména když tavenina jedné složky rozpouští složku druhou.

Doktorand prokázal, že se dovede orientovat v literatuře a nalézt vhodné analogie, které poslouží k realizaci zadaného záměru. Rovněž je zde velmi dobře vidět dobrá znalost fyzikálně chemických metod strukturní analýzy a také schopnost sáhnout po takových metodách, které k potřebné informaci mohou vést. Výsledkem jeho práce jsou rovněž 2 publikace v renomovaných časopisech a sepsaná práce, která snese vysoké požadavky na vypracování a proto neváhám doporučit předloženou doktorskou disertační práci k obhajobě a po úspěšném obhájení doporučuji udělit uchazeči vědeckou hodnost Ph.D.

V Brně 31.1.2017



Prof. RNDr. Milan Potáček, CSc.



## Oponentský posudek disertační práce Ing. Břetislava Brože, Vyžití polarizovaných ethylenů pro syntézu vybraných dusíkatých heterocyklů

Předložená disertační práce Ing. Brože pojednává o přípravě dusíkatých heterocyklů s využitím reaktivity polarizovaných ethylenů. Prezentace výsledků a literárních dat je členěna standardním způsobem typickým pro disertační práce a obsahuje *Teoretickou část* (42 stran), *Experimentální část* (39 stran), *Výsledky a diskuze* (36 stran), *Závěr*, *Literatura* a *Přílohy* v celkovém rozsahu 146 číslovaných stran. V teoretické části je diskutována biologická aktivita, výskyt a syntéza heterocyklických uhlovodíků obsahující enaminoskupinu. Kapitola *Výsledky a diskuze* je rozdělena na dvě části. V první části jsou připraveny deriváty methyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylátů reakční sekvencí aromatické aminy – diazoniová sůl – kondenzace s enamino-estery. V druhé části je diskutována příprava 1,4-dihydrochinolinů s využitím palladiem katalyzované aminace.

Disertační práce splňuje kritéria kladená na tento typ publikací. Formální úroveň zpracování je velmi vysoká. Cíle práce jsou jasně formulovány. Schémata, obrázky a struktury jsou logicky uspořádány. Na velmi vysoké úrovni jsou také jazykové dovednosti disertanta. V úvodní části jsou jasně vysvětleny základní pojmy, biologická aktivita, syntetická dostupnost a výskyt širokého spektra *N*-heterocyklických uhlovodíků s enaminoskupinou. V této části pozitivně hodnotím systematický a přesný výčet známých látek, včetně určení přesného biologického původu, což vypovídá o vysokém nadšení pro studovanou problematiku. Na velmi vysoké úrovni je také experimentální část. Stanovené cíle je realizováno pomocí moderních metodik a postupů. Ze způsobu prezentace provedených experimentů nemám nejmenší pochybnost o reprodukovatelnosti získaných výsledků. Výsledky jsou logicky uspořádány, logické závěry jsou podpořeny moderními instrumentálními metodami, např. 2D NMR techniky nebo rentgenostrukturální analýza. Některé navržené mechanismy jsou také podpořeny kvantově chemickými výpočty.

I přesto, že celá disertační práce má velmi vysokou formální úroveň, nelze se ani v tomto případě vyvarovat nepřesnostem a chybám. Jako nešťastné hodnotím rozhodnutí odlišného číslování látek (arabské versus římské číslice) v úvodní části a v diskuzi výsledků. Přehnaná míra precizního zpracování disertační práce vyústila v příliš rozsáhlý obsah, což znesnadňuje jednoduchou orientaci v textu. Některé pasáže obsahují formulace nevhodné pro vědecký text. Jako příklad lze zmínit větu: „*Paradoxně, při „obráceném“ přikapávání DMS do laktamu VIIIa byl izolovaný výtěžek ještě nižší.* (Strana 106) nebo: „*bylo za katalýzy AcONa dosaženo pouze velmi nízké konverze* (Strana 99). Výše uvedené formulace ponechávají na čtenáři, aby si doplnil chybějící číselné údaje, což nemusí korelovat se skutečností. Lepší čitelnosti a orientaci při popisu získaných výsledků navržené syntetické strategie (Schéma 60, 66) by také prospělo detailní zopakování chemických rovnic, které odpovídají diskutované části celkové syntézy.

I přes vysokou formální úroveň celé práce jsem v disertační práci našel chyby a překlepy. Zde uvádím jejich stručný výčet:

Na straně 17 chybí odkaz na schéma 8, které popisuje přípravu látek **36**, **34** a **38**.

Strana 31, řádek 4: gramnegativním – gram-negativním

Strana 31, řádek 4: gramnepozitivním – gram-pozitivním

Strana 31, řádek 4: gramnegativním – gram-negativním

Strana 31, řádek 18: grampozitivním – gram-pozitivním

Strana 58, řádek 4: anilínu – anilinu

Strana 96, řádek 10: enaminoestery – enamino-estery

Strana 112, schéma 71: chybí výtěžky produktů



Ve schématech 6, 8, 10, 15, 23 –26, 29, 32, 33, 34, 38, 44, 50, 51, 60, 61, 66 se nacházejí následující překlepy r.t. – r. t., XXh – XX h, XX°C – XX °C, kde XX symbolizuje číselný údaj.

K disertační práci mám tyto otázky:

1. Jakou máte představu o mechanismu vzniku látky **VII** (Schéma 61)
2. Proč je třeba laktamy **VIIIa-c** nutno převést na trisubstituovaný alken **XI** a poté se zavádí benzylová skupina za vzniku tetrasubstituovaného alkenu **XII**? Lze provést přímou přeměnu **IXa-c** na látky **XII** (Schéma 66)?
3. Jaký je skutečný výtěžek látky **XIII** (Schéma 70)? Máte představu, proč je separace látky **XIII** tak obtížná?
4. Proč derivát **XVIII** nereaguje při pokusech o palladiem katalyzovanou aminaci (Schéma 73)? Jak reagoval analogický bromderivát **XVII**? Použili jste kvantově chemické výpočty pro výpočet průběhu reakce?

Ing. Břetislav Brož je autorem/spoluautorem 5 publikací. Získané výsledky také prezentoval na sedmi mezinárodních i domácích konferencích. Proto konstatuji, že disertační práce Ing. Břetislava Brože je kvalitní dílo a s potěšením ji **doporučuji** k obhajobě.

V Praze dne 9.2. 2017

  
Doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.