ÚOCHB AV ČR
IOCB PRAGUE
Ústav organické chemie a biochemie
Akademie věd České republiky, v. v. i.
Institute of Organic Chemistry and Biochemistry
of the Czech Academy of Sciences

Doktorand: Ing. Lukáš Marek

Externí hodnotitel: Ing. Petr Beier, Ph.D.

Název dizertační práce: Využití Eschenmoserovy reakce při syntéze biologicky aktivních sloučenin

Oponentský posudek:

Předložená dizertační práce se zabývá Eschenmoserovou reakcí bromovaných benzolaktamů s thioaminy za vzniku derivátů 3-aminoakrylamidů. Byl zkoumán rozsah reakce strukturní modifikací obou komponent a dalších reakčních podmínek. Dále se autor zabýval využitím této reakce pro syntézu bioaktivních látek Nintedanibu a Hesperadinu a dalších. Detailně byl také zkoumán mechanismus Eschenmoserovy reakce s využitím moderních MS metod spolu s iontovou mobilitou a iontovou spektrometrií. V neposlední řadě byly získány důležité nové poznatky o mechanismu reakce a autokatalýze zkoumané reakce.

V Úvodu kandidát stručně nastínil zkoumanou reakci a strukturu disertační práce. Kapitola Teoretická část důkladně a velmi přehledným způsobem informuje o dosavadním stavu poznání studované problematiky. Jde o komplexní a zároveň snadno pochopitelný text, který informuje o všech důležitých aspektech zkoumané reakce. Mám pouze výhrady k číslovaní struktur římskými číslicemi, které se mi zdá nepřehledné. V sekci 2.3 (stereochemické aspekty) se označuje konfigurace *E/Z* (*cis-/trans-*), která není zaměnitelná. Pro účely této práce a přehlednost je lepší používat *cis-/trans-* anotaci a vyznačit ji na struktuře produktu. Tento způsob, na rozdíl od *E/Z* anotace nezávisí na substituci na dvojné vazbě podle preference skupin.

Cíle práce jsou velmi dobře definované a prezentované. Kapitola experimentální část je kvalitně zpracovaná s důrazem na detail a úplnost. Nemám k ní výhrady.

Kapitola Výsledky a diskuze popisuje dosažené výsledky práce. Kandidát vyčerpávajícím způsobem popisuje všechny kroky zkoumaných transformací a dalších experimentů, zabývá se do detailu vlivem reakčních podmínek na výsledky reakcí, včetně méně důležitých zjištění. Důsledkem toho je značný rozsah předložené práce a horší orientace v textu. Autor se často odkazuje na tabulky a schémata v jiných kapitolách a pouze občas nabízí vysvětlující schéma, což nepřispívá k přehlednosti. Nicméně chválím, že kandidát výborně vysvětlil všechny hlavní i vedlejší reakce a vliv reakčních podmínek na výsledky. Do detailu je diskutován mechanismus vzniku všech typů produktů. Velmi oceňuji komplexní přístup, od syntézy, zjištění rozsahu reakce, využití výpočetních metod, studium stereochemických aspektů reakce, detailní studium mechanismu pokročilými MS experimenty, až po využití v medicinální chemii. Tyto aspekty přispívají k vysoké kvalitě vědecké práce i této disertační

Flemingovo nám. 2
166 10 Praha 6
Czech Republic
+420 220 183 333
uochb@uochb.cas.cz
www.uochb.cz
IČ: 61388963
DIČ: CZ61388963

ÚOCHB AV ČR
IOCB PRAGUE
Ústav organické chemie a biochemie
Akademie věd České republiky, v. v. i.
Institute of Organic Chemistry and Biochemistry
of the Czech Academy of Sciences

práce. Byla patrná snaha porozumět mechanismu reakce do detailu, která byla odměněna objevením autokatalytické role polysulfidických intermediátů v desulfurizačním kroku.

Poslední částí práce je Závěr, který stručně a výstižně shrnuje dosažené výsledky práce včetně významu dosažených nových poznatků.

Závěrem konstatuji, že kandidát proved řadu syntetických experimentů, využil rozličné moderní metody v organické i fyzikální chemii a získal rozsáhlé nové zkušenosti a znalosti. Práce obsahuje minimum chyb. Byly dosaženy významné výsledky, které byly publikovány ve třech mezinárodních publikacích. Práci jednoznačně doporučuji přijmout k obhajobě.

Otázky:

1. Schéma 18 – Proč není nutná báze pro vznik produktu **ER-XIII**, kdežto pro vznik produktu **ER-XIV** je nutná přítomnost silné báze?
2. Obrázek 7 – Bylo připraveno 12 produktů (látky **31a-l**), ale obrázek obsahuje 23 bodů. Prosím vysvětlete. Existuje podobný graf pro produkty **32a-q**, u kterých je větší rozptyl rozsahu výtěžků a který by mohl být ještě více informativní než Obrázek 7?
3. Schéma 44 – Jakým mechanismem by mohla probíhat bromace laktamů s NBS/mCPBA?
4. Vysvětlete, proč dochází k čisté inverzi konfigurace na dvojné vazbě při nukleofilní vinylové substituci s aniliny (Schéma 61–63).
5. Mohl by produkt (isoindigo) vzniknout přes karben dimerizací?
6. Jsou známy příklady reakcí, kdy by produkty Eschenmoserovy reakce podléhaly [3+2] cykloadičním reakcím?

Další drobné chyby:

Str. 36 – „petailně“

Schéma 39 – Nad rovnovážnou šipkou chybí $H^+/-H^+$ nebo $B^-/-BH$

Schéma 57 – Šipka u transformace **43'** na **43** by neměla být oboustranná, ale rovnovážná, protože jde o deprotonaci

Str. 190 – „proton transfer“ jsou dvě slova

V Praze, 19. 11. 2024

[redacted]

.....

Ing. Petr Beier, Ph.D.

Flemingovo nám. 2
166 10 Praha 6
Czech Republic
+420 220 183 333
uochb@uochb.cas.cz
www.uochb.cz
IČ: 61388963
DIČ: CZ61388963