

Oponentský posudek doktorské disertační práce

Ing. Tomáš Řezníček:

„Organofosforité sloučeniny obsahující Y-C-Y-chelátující ligandy“

Doktorská disertační práce Ing. Tomáše Řezníčka představuje velmi rozsáhlý materiál, který se sestává ze 147 stran textu a šesti příloh. Text disertace je standardně členěn do osmi kapitol, seznamu použité literatury a kopií publikovaných prací. Disertační práce tématicky navazuje na jiné studie prováděné na Katedře obecné a anorganické chemie týkající se látek obsahujících Y-C a Y-C-Y chelátující ligandy, přičemž prvkem, který je vázán na odpovídající uhlík chelátujícího ligandu, je v tomto případě atom fosforu zejména v oxidačním stupni III.

Ing. Řezníček připravil čtyřicet šest látek, z toho čtyřicet tři nových, které odpovídajícím charakterizoval s použitím elementární analýzy, MS, IČ, ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn a zejména ^{31}P NMR spekter. Výchozí látky převedl na odpovídající organo-, diorgano- a triorganofosfiny, které následně transformoval na komplexy přechodných i nepřechodných kovů a jejich solí. U celé řady látek vypěstoval monokrystaly určené pro rentgenostrukturní analýzy. Některé sloučeniny byly testovány jako katalyzátory ke studiu modelové Suzuki-Miyauroy reakce. U dalších látek pak byla studována cytotoxická aktivita. Získané výsledky byly publikovány v letech 2010-12, takže prošly recenzním řízením v jednotlivých časopisech.

V diskusi je největší pozornost věnována výsledkům rentgenostrukturní analýzy v konfrontaci s NMR daty. Jsou tam rovněž uvedeny a diskutovány průběh a výtěžky Suzuki-Miyauroy reakce, které jsem postrádal v experimentální části. Cytotoxická aktivita vybraných se ukázala jako několikanásobně menší než u *cis*-platiny.

Na konci disertace je uveden stručný Závěr, který má ale spíše charakter souhrnu, protože tam mohlo být uvedeno, zda získané výsledky a znalosti budou využity v dalším pokračování výzkumu v této zajímavé oblasti. Následuje seznam 67 odkazů na literaturu a disertace je ukončena kopiemi šesti publikací.

K práci mám následující připomínky a komentáře:

- 1) Je škoda, že u některých látek nebylo změřeno ^{13}C NMR spektrum, (např. látka **12**), protože se jedná o zajímavé modelové sloučeniny.
- 2) Str. 54, látka **13**: interakční konstanta $^1J(^1\text{H}, ^{13}\text{C})$ nemůže být 16Hz.
- 3) Str. 61, látka **23**: Pokud je zdrojem $\text{Ph}_2\text{P}(=\text{O})\text{O}^-$ látka **22**, pak by výtěžek neměl být 77%, ale asi menší než 50%.
- 4) Str. 67, látka **32**: ve výčtu uhlíkových posunů pravděpodobně chybí jedna hodnota pro jeden typ NCH_3 skupiny. Byl signál natolik rozšířený, že nebylo možné určit chemický posun?
- 5) Str. 73, látka **40**: Nepochopil jsem, proč byla do reakční směsi přidána síra.
- 6) Některé látky jsou formulovány tak, že existují buď jedna, nebo dvě vazby mezi fosforem a dusíkem, zjevně v závislosti na elektronegativitě substituentů. U látek s jednou vazbou mezi fosforem a dusíkem, která je prokázána neekvivalencí potenciálně ekvivalentních skupin v NMR spektrech, by vzorce mohly být formulovány jako dynamická rovnováha (např. látka **6** str. 54 vs. látka **45**, str. 76).
- 7) Str. 111, Obr. 32: Jaké je vysvětlení pro dvojité satelity u signálu fosforu?
- 8) Obecným dotazem je, zda by bylo možné použít změny ^{31}P chemických posunů k charakterizaci pevnosti vazby fosfor-dusík a případné korelaci s délkou vazby fosfor-dusík.
- 9) V celé práci ve vzorcích u řady iontových sloučenin často chybí znaménko mínus.

Výše uvedené připomínky jsou spíše formálního charakteru a nesnižují úroveň získaných výsledků.

Závěr:

Oponovaná disertační práce obsahuje původní výsledky, které byly zveřejněny v šesti sděleních publikovaných v zahraničí: *Inorg. Chim. Acta*, dvakrát *Appl. Organometal. Chem.*, *Eur. J. Inorg. Chem.*, *J. Organometal. Chem.*, *Main Group Met. Chem.* (v tisku). U všech šesti publikací je disertant prvním autorem.

Autor disertace prokázal schopnost systematické vědecké práce a vyřešil problémy, které se během přípravy disertace vyskytly. Cíle disertační práce vytýčené v Kapitole 4 (str. 38) byly splněny.

Na základě výše uvedených skutečností se domnívám, že disertant splnil požadavky kladené na doktorské disertační práce jak z hlediska kvantitativního tak kvalitativního, a proto práci Ing. Tomáše Řezníčka

d o p o r u č u j i

jako podklad k dalšímu řízení k udělení vědecké hodnosti Ph.D.



Prof. Ing. Antonín Lyčka, DrSc.

Výzkumný ústav organických syntéz a.s.

Rybitví 296

533 54 Rybitví

V Pardubicích 14.9.2012



Prof. RNDr. Petr Štěpnička, Ph.D.
Katedra anorganické chemie
Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze
Hlavova 2030, 12840 Praha
E-mail: stepnic@natur.cuni.cz
Fax: +420 221 951 253

Praha, 19.8.2012

Posudek oponenta na doktorskou disertační práci Ing. Tomáše Řezníčka „Organofosforité sloučeniny obsahující Y,C,Y-chelatující ligandy“

Disertační práce Ing. Tomáše Řezníčka vypracovaná pod vedením docenta Ing. Romana Jambora, Ph.D. na Katedře obecné a anorganické chemie Fakulty chemicko-technologické University Pardubice se zaměřuje na studium fosfinů nesoucích donorové substituenty tzv. pincerového typu. Popisuje podrobně jejich přípravu, zevrubnou charakterizaci a následné použití v přípravě koordinačních sloučenin palladia, platiny, wolframu a cínu. Palladnaté komplexy byl navíc testovány jako katalyzátory pro spojovací reakce, zatímco pro platnaté komplexy byla stanovena cytotoxická aktivita vůči vybraným nádorovým buňkám. Výsledky v práci prezentované jsou (prozatím) součástí šesti sdělení, která byla publikována nebo byla zaslána k otištění v recenzovaných odborných periodikách. Objemem i kvalitou syntetické práce a navazujících studií předložená disertační práce nepochybně naplňuje obvyklé standardy. Valná část výsledků navíc prošla náročným recenzním řízením. Diskutabilní je však způsob jejich prezentace.

V úvodní části podává disertand obsáhlý úvod do problematiky fosfinových ligandů vybavených donorovými substituenty, neuvádí však přitom, že se zaměřuje pouze na látky odvozené od trifenylnfosfinu. Mnoho sloučenin, ve kterých se spolu s fosfinovými donorovými skupinami vyskytují také skupiny alkoxylové nebo aminové bylo připraveno i v alifatické sérii nebo odvozeno od ferrocenu. Takové látky však v úvodu práce zmíněny nejsou.

V práci se vyskytují četné formulační nepřesnosti. Jako příklad lze jmenovat „stérické okolí“ (str. 14), zmatečnou diskusi elektronových efektů ve fosfinových ligandech (str. 15), chyby v názvosloví (např. sekundární fosfin je obecně R_2PH a nikoli R_2PX , termíny fosfin a fosfan jsou používány současně). Autor se ostentativně vyhýbá použití hranatých závorek ve vzorcích koordinačních sloučenin a svévolně rovněž zachází s termínem „ligand“ (viz samotný název práce). Číslování složených schémat je zavádějící (např. schéma 9a v práci není, pouze větve a ve schématu 9). Ve své současné podobě navíc kapitola 5 předbíhá kapitolu 6. Pokud by měla sloužit jako úvod do metod studia připravených látek, je povrchní. Pokud by měla popisovat blíže provedené experimenty (metodiky), měla by být součástí kapitoly 6. Klíč, podle kterého byly zvoleny sloučeniny, pro něž autor v kapitole 5 uvádí krystalografická data, také zůstává oponentovi utajen.

V experimentální části se autor neubrání laboratornímu slangu. Jako příklad lze uvést tvrzení, že „pevný podíl ... byl vymíchán“ v toluenu nebo jiném rozpouštědle či termín „degazovaný“. Mezi

daty pro adukt **8** chybějí relativní intenzity v ^{11}B NMR spektrech. V ESI hmotnostních spektrech nejsou často uvedeny základní (base) signály.

Následující část shrnující vlastní výsledky práce je formulována cyklicky podle prakticky neměnného schématu „reakce – spektra – struktura“. Jen málo prostoru věnuje autor skutečné interpretaci a zobecnění získaných dat, což by mělo v disertační práci být právě to nejcennější a nejpřínosnější. Mnoho nedostatků lze v této části nalézt v popisu krystalových struktur. V případech molekulových struktur, ve kterých hraje roli krystalografická symetrie, by toto mělo být jasně uvedeno (příklad: komplex **9** diskutovaný na straně 87). Obdobné platí i pro ovlivněné geometrické parametry (lineární úhly). Zavádějící tvrzení, že vodíkové atomy byly ve strukturách „zanedbány“ je téměř zločinem, zatímco neuvedené hladiny pravděpodobnosti, na které byly škálovány elipsoidy teplotního pohybu, lze považovat za opomenutí (byť systematické).

Výše uvedená kritika nevyžaduje komentáře. Prosím však adepta, aby se vyjádřil k následujícím bodům:

Byl v případě reakce komplexu **15** s HCl detekován hydrochlorid *N,N*-dimethylbenzylaminu jako vedlejší produkt? Jaké jsou další produkty hydrolyzy látky **22** (kromě uvedené soli **23**) a reakce stejné látky s $[\text{TiCl}_2(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2]$? Byl roztok látky **25** opravdu „nedestilován“ (str. 63)? Byly reakce prezentované ve Schématu 41 prováděny i za jiných stechiometrických poměrů komplex:HCl? Lze sloučeniny $\text{L}^{2/3}\text{PH}_2$ deprotonovat dvojnásobně? Jak by pak vzniklé anionty reagovaly s organociničitými chloridy (schéma 64 na straně 135)?

Bylo studováno dynamické chování molekul vykazujících široké NMR linie za laboratorní teploty pomocí VT NMR?

Množství katalyzátoru použitého pro většinu Suzukiho-Miyaurových reakcí je podle dnešních standardů poměrně vysoké (4 mol.%). Je možné množství palladia v reakční směsi snížit, aniž by se výrazně snížila množství produktů? V tabulkách shrnujících reakce různých organických halogenidů chybějí substráty nesoucí neaktivující donorové substituenty (methyl, methoxyl apod.). Byly takové substráty testovány? Zkoušel autor připravit potenciálně atraktivní kationtový komplex např. kvarternizací volných aminových skupin v již koordinovaných fosfinových ligandech (str. 99)?

Vzhledem k multioborovému přístupu a širokým autorským kolektivům publikovaných prací, které tvoří přílohy práce, postrádám v práci také jasné prohlášení specifikující vlastní disertandův přínos ke společnému dílu.

Mám-li v závěru svého posudku shrnout svůj dojem z disertační práce Ing. Tomáše Řezníčka stručně, pak asi slovem rozpačitý. Výsledky v práci prezentované jsou dobré, forma jejich prezentace však sotva dostatečná. O kvalitě disertační práce nerozhoduje její stránkový rozsah, ale adepta schopnost utřídit, interpretovat a shrnout nashromážděné výsledky. Práci s výhradami doporučuji k dalšímu řízení.



OPONENTSKÝ POSUDEK
Doktorská disertační práce ing. Tomáše Řezníčka
„ORGANOFOSFORITÉ SLOUČENINY OBSAHUJÍCÍ Y,C,Y-CHELATUJÍCÍ
LIGANDY“

Katedra obecné a anorganické chemie Fakulty chemicko-technologické
UNIVERZITA PARDUBICE

Předložená práce překvapuje svojí obsažností a množstvím připravených látek. Celkově zapadá do konceptu laboratoře vedené Doc. Romanem Jamborem. Líbí se mi, že disertant práci akceptoval klasické dělení: Teoretický úvod, Experimentální část, Výsledky a diskuse, Literatura, která je k hodnotiteli vlídnější a nenutí ho pořád listovat v příložených publikacích..

„Teoretický úvod“ o 30ti stranách je pro mne velmi obsažný, ale ne moc čtivý. Poskytuje všechny informace nutné k uvedení do témat i pro člověka, který se právě chemii sloučenin fosforu často nezabývá.

V „Experimentální části“ jsem více méně náhodou zaznamenal několik nepříjemných chyb. Jedná se o výsledky elementární analýzy ve srovnání s výsledky ESI MS spekter. Všiml jsem si totiž, že fragmentační píky neodpovídají píku molekulárnímu a to tedy znamená, že výsledky el. analýzy nejsou důvěryhodné. Přirozeně jsem nepřepočítával všechny výsledky analýz, ale uvádím ty, které jsou konfrontovány s fragmentací v ESI spektrech. Tak například molekulární hmotnost látky **7** není 464, 27 ale 576, 49 g/mol (str. 50). Molekulární hmotnost látky **14** není 724, 62 ale 696, 59 g/mol takže mi není jasné, čemu tedy odpovídá fragmentační pík v ESI+ : m/z 674? Rozhodně to není [M-Cl]⁺ (str. 55). Molekulární hmotnost produktu **15** není 666, 54 ale 652, 55 g/mol (str. 56) a teprve této molekule odpovídají fragmentační píky m/z 654 [M+H]⁺ a m/z 616 [M-Cl]⁺. Možná by se disertant vyvaroval těchto zbytečných chyb, kdyby do textu v experimentální části vždycky uváděl sumární vzorec látky, jejíž hmotnost počítal, jak je obvyklé v každém chemickém časopise. K této části mám ještě drobné poznámky. V jinak podrobném popisu užitých chemikálií chybí rozpouštědlo pro BuLi v koncentraci 1.6M. Předpokládám, že se jedná o hexan. Vcelku mi není jasné, proč byla připravována sloučenina **8**, která je produktem reakce fosfinu **2** s dimethylsulfido boranem, a ani z diskuse to zřejmé není, ale když už tomu tak je a byla změřena všechna příslušná NMR spektra včetně ¹¹B NMR, je škoda že je disertant neinterpretoval a nerozlišil která BH₃ skupina ze dvou je která. Je totiž zřejmé, že borové NMR spektrum musí vykazovat dva jasně rozlišené kvartety o poměru intenzit 2 : 1. U látek obsahujících 1-methyl-dikarbaboranový ligand **L⁴** nebyla ¹¹B NMR spektra měřena vůbec, přestože se jedná o zcela nové látky

Kapitola „Výsledky a diskuse“ zahrnuje části jak byly navrženy v cílech zadání. Na této kapitole, hlavně v části popisující přípravu triorganofosforitých ligandů, mi ale vadí, že v podstatě opakuje získané výsledky popsané již v „Experimentální části“ rozšířené o x-ray struktury, i s chybami, které jsem zmínil výše, např. na str. 90 ¹H NMR a ¹³C NMR potvrzují dynamické chování CH₂O^tBu skupiny v ligandu **L¹**, ale specifický iont [M-Cl]⁺ nemá hodnotu m/z 674. Na str. 89 se uvádí, že sloučenina **11** vykazuje v pozitivním modu ESI spekter píky při 575 a 591 příslušejícím fragmentům [M-Na]⁺ resp. [M-K]⁺ vyskytujících se v procentuálním zastoupení, ale bez vysvětlení **jak tyto fragmenty vůbec vznikají?? Proč je tady disertant vůbec zmiňuje ??**

V další části se diskutuje příprava komplexů paladia a platiny obsahujících triorgano fosforité ligandy. Velmi cenné mi připadají výsledky získané při studiu katalytické aktivity vybraných paladnatých komplexů. Suzuki-Miyaura cross coupling (dále jen SMC) je důležitý nejen pro akademický výzkum ale i pro výzkum průmyslový. Výhody SMC jsou hlavně v mírnějších podmínkách reakce a dále ve vysoké toleranci k funkčním skupinám což je velmi oceňováno

ve farmacii. SMC coupling byl studován ve třech systémech rozpouštědel. Ze všech studií vyplývá, že komplex **9** je pro SMC nejvhodnější. Toto zjištění není až tak překvapivé, protože je známo, že objemné a elektronově bohaté fosfinové ligandy mohou dramaticky zlepšit účinnost a selektivitu těchto cross coupling reakcí. Z tohoto pohledu by mě zajímalo **ekonomické porovnání s komerčním $(PPh_3)_2PdCl_2$** ?? **Je možné tento/tyto ligandy připravovat ve větší škále než miligramové??** Také mi připadá smysluplná příprava a studie reaktivity platinových komplexů. Studie toxicity komplexu **21** vzhledem ke geometrické podobnosti s *cis*-platinou je logickým završením této části části disertace. **Trochu mi uniká smysl studie oxidačních reakcí triorganofosforité sločeniny 1 a následných reakcí produktu této reakce. Mohlo by se mi dostat vysvětlení, nebo poučení??**

Sice je mi příjemné si číst o použití karboranů i v tomto oboru chemie, ale upřímně jsem taky nedohlédl na důvod, proč byly karboranové ligandy zahrnuty do této části dizertace. **Je to pro jejich 3D rozměr a jejich sterickou náročnost??**


Z práce není jasné, která fyzikálně-chemická měření prováděl sám disertant a která byla měřena na jiných pracovištích. Myslím, že tradiční poděkování v na začátku či v konci disertace by vše vysvětlilo.

Závěrem je třeba zdůraznit, že přes uvedené nedostatky je práce velmi dobré úrovně. Množství připravených látek je udivující. Připravené látky jsou plně charakterizovány, podobně jako dynamické a strukturní vlastnosti připravených sloučenin. Líbí se mi že disertant nezůstal jen u syntesy nových látek, ale hledá cesty k jejich praktickému využití. O kvalitě práce zcela jistě vypovídá i 5 dosud publikovaných článků a 3 práce připravené do tisku. Práce tak splňuje stanovené zadání.

ZÁVĚR

*Předložená disertační práce splňuje všechny odborné podmínky nutné k udělení titulu PhD, a proto doporučuji, aby byla vzata jako podklad dalšího řízení o udělení hodnosti
Ing. Tomáši Řezníčkovi*

V Praze 14.září 2012


.....
Ing. Zbyněk JANOUŠEK CSc
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR