

## Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Ing. Richarda Kammela: „Syntéza derivátů thiazolu transformací $\alpha$ -bromlaktónů/laktamů a studium jejich spektrálních vlastností“.

Ve své doktorské disertační práci se Ing. Kammel zabývá syntézou thiazolů s využitím reakce 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onu a analogického laktamu s thiomocovinami, thioamidy a thiokarbamáty. Velká pozornost je věnována studiu mechanismu vybraných transformací s využitím kinetických metod. Autor rovněž studoval vlastnosti připravených thiazolů, jako jejich tautomerizaci a spektrální vlastnosti.

Práce začíná teoretickou částí, ve které autor na 40 stranách představuje deriváty thiazolu. Nejprve uvádí příklady látek se zajímavou biologickou aktivitou, dále pak barviva a pigmenty s thiazolovým skeletem i v návaznosti na strukturu luciferinu. Následuje detailní přehled syntéz derivátů thiazolu roztríděný dle výchozích látek. Po té autor shrnuje vlastnosti thiazolů s důrazem na aspekty studované v disertační práci, jako je amino-imino tautomerie u 2-amino-1,3-thiazolů či keto-enol tautomerie u analogických hydroxyderivátů. Následuje definice cílů práce a trochu netradičně zařazená experimentální část, což v případě této práce, zaměřené na fyzikální organickou chemii, nepůsobí nijak rušivě.

Část výsledky a diskuse je logicky rozdělena do sedmi kapitol podle reakčních partnerů a podle studovaných vlastností u připravených thiazolů. Na celkem 52 stranách je přehledně shrnut způsob řešení problematiky, volba experimentálního přístupu a veškeré výsledky. Oceňuji, že se autor, jakmile narazil na potenciálně zajímavý jev, pokusil o jeho studium s využitím různých přístupů. Zabýval se například zajímavým spektrálním chováním derivátů 4-hydroxythiazolů **3** a jejich solí **3'** vykazujících fluorescenci s relativně vysokým kvantovým výtěžkem závislým na struktuře thiazolu i rozpouštědle. Zajímavá je rovněž teoretická studie změny dihedrálního úhlu mezi thiazolovým kruhem a fenolem/fenolátem u látek **3** v důsledku jejich deprotonace. Velmi podrobně je v práci studován mechanismus přesmyku isothiuroniových solí **1** na příslušné 1,3-thiazolidin-4-ony **2** s určením rychlost určujícího kroku. Při reakci aromatických thioamidů s 3-brom-1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onem byl pozorován vznik produktů Eschenmoserova přesmyku, který probíhal termicky, bez přítomnosti síru-vázajícího činidla, obvykle používaného při reakci.

Práce je sepsaná čtivě s minimem chyb a překlepů. Grafická úprava je rovněž na velmi dobré úrovni a odpovídá požadavkům na publikace v oboru organické chemie. Všechny procedury jsou dobře popsány v experimentální části. Připravené látky jsou charakterizované pomocí  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR a hmotnostních spekter. Práce odkazuje na neobvykle vysoký počet (celkem 385) referencí, což vyplývá z velmi pečlivě a výstižně sepsané teoretické části.

K doktorské práci mám následující dotazy, které představují především podklad pro diskusi během obhajoby:

1. Čím si uchazeč vysvětluje relativně široké teplotní intervaly tání u isothiuroniových solí **1a-c**, **1e-g** a **1i**?
2. U sloučenin **2** byla pozorována thermochromie. Podle mého autor správně vyloučil E/Z izomerizaci jako důvod změny barvy. Nicméně skutečný důvod zatím odhalen nebyl. Byla měřena teplotní závislost spekter  $^1\text{H}$  NMR, která by mohla odhalit případné změny ve struktuře, například tvorbu cyklické formy za účasti hydroxylové a oxo-skupiny? Nerozumím tvrzení (str. 83), že populační zastoupení jednotlivých izomerů zůstalo dle NMR stejné. Za jakých podmínek?

- Deriváty **3a-h** se chovají jako dvojsytné kyseliny. Podle údajů o analogických derivátech se  $(pK_a)_1$  pohybuje mezi hodnotami 6.5 – 6.9. O tom svědčí i chování látek **3** v přítomnosti *N*-methylmorfolinu. Lze něco říci  $(pK_a)_2$ ? Určitě by šlo stanovit např. potenciometrickou titrací. Zajímavé by bylo srovnání obou hodnot např. s bifenolem.
- „Vznik aromatické enolformy je podmínkou nutnou, nikoliv však jedinou, pro získání fluorescenčních vlastností“ je nepřesné vyjádření (str. 93). Existuje celá řada nearomatických látek, nebo ketoforem vykazujících fluorescenci.
- Autor uvádí, že dvě sady signálů v  $^1\text{H}$  NMR spektru látky **5a** byly v poměru 92,5:7,5. Je integrace signálů tak přesná?
- Autor by mohl upřesnit vysvětlení, že přítomnost silně elektronakceptorní nitroskupiny v poloze 3 fenylového jádra v molekule **5b** posouvá rovnováhu směrem k enolformě.
- Eschenmoserův coupling je většinou prováděn v přítomnosti fosfinů, které napomáhají eliminaci síry. Že je tento krok limitující potvrzuje i závěr kinetické studie doktoranda v případě transformace thiazolů **9** na látky **8** za termických podmínek. Zajímavý by byl určitě vliv přítomnosti fosfinu na kinetiku této reakce. Neučinil doktorand alespoň orientační pokus v tomto směru?

Další poznámky:

- Ve schématu 4 (str. 22) by se hodil, v souladu s textem, příklad 4,5-disubstituovaného thiazolu. Je uveden 2,4-disubstituovaný derivát.
- Ve schématu 29 (str. 35) je ve struktuře thioamidu **Int** kyslík místo síry.
- Ve schématu 31 uprostřed se přesouvá celý elektronový pár. Tento děj by měl být označen normální šipkou.
- Na str. 47 by v posledním odstavci mělo být „2-methylimino...“ na místo „2-methylino...“.
- Na str. 70 je u látky **8a** velká odchylka mezi nalezeným a vypočteným údajem pro hmotnost iontu  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- Ve schématu 71 (str. 80) je zbytečně vyznačená neurčitá konfigurace vazby  $\text{N}-\text{CH}_3$  methylaminoskupiny.
- Deriváty **1h** a **2h** jsou charakterizovány substituenty  $\text{R}^1 = \text{CH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_2$  (dle str. 60) nebo dokonce  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2$  (dle přehledu sloučenin). Hádám, že se jedná o cyklický derivát. Mohlo by být znázorněno přehledněji, např.  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .
- Používání označení stereospecifická reakce již dnes není doporučováno. Navíc na str. 115 je výraz stereospecificky použit nesprávně. Doporučuji použít „stereoselektivně“.

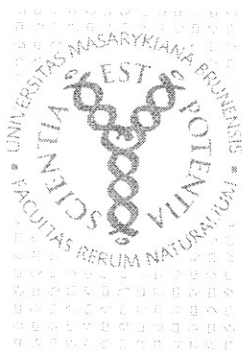
Na závěr konstatuji, že uvedené připomínky jsou pouze marginální. Jedná se o kvalitní disertační práci, která splňuje všechny náležitosti dané studijními předpisy a zákonem o vysokých školách. Uchazeč prokázal schopnost samostatné vědecké práce. Výsledky jsou součástí čtyř článků v impaktovaných recenzovaných časopisech. Ve všech je uchazeč hlavním autorem.

**Doporučuji** proto práci k obhajobě.

Doc. Ing. Radek Cibulka, Ph.D.

V Praze 3. 5. 2017





Brno 25. 4. 2017

## Oponentský posudek disertační práce

**Autor: Ing. Richard Kammel**

**Název práce: Syntéza derivátů thiazolu transformací  $\alpha$ -bromlaktónů/laktamů a studium jejich spektrálních vlastností**

Předložená práce se zabývá reakcemi derivátů 1-benzofuran-2(3H)-onu poskytující deriváty thiazolu a studiem mechanismů těchto reakcí a spektroskopických vlastností výsledných produktů. Disertační práce v rozsahu 155 stran je rozdělena do 9 kapitol, které zahrnují úvod do tématu, literární rešerši a vlastní výsledky výzkumu. Po vstupní kapitole autor uvádí příklady derivátů thiazolu s významnými biologickými a spektroskopickými vlastnostmi, v dalších dvou kapitolách seznamuje čtenáře s metodami syntézy souvisejících sloučenin a nakonec fyzikálně-chemických vlastností 1,3-thiazolů. Následují cíle práce, experimentální část a pak výsledky a diskuse související s vlastním výzkumem. Disertační práce je též doplněna o čtyři přijaté původní práce, které prošly standardním recenzním řízením.

Pro přípravu výchozích látek a vlastní reakce využil autor širokou škálu syntetických postupů a částečně vycházel ze svých zkušeností, které získal v průběhu své diplomové práce. Mechanismy klíčových reakcí studoval pomocí kinetických a spektroskopických metod. Absorpční a emisní vlastnosti cílových struktur se pak detailně studovaly za účelem porozumět velkým Stokesovým posunům pomocí různých fyzikálně-chemických metod, včetně Hammettovy korelace nebo kvantově-chemických výpočtů. Lze jen předpokládat, že všechny výsledky uvedené v disertační práci získal autor sám (vydané publikace uvádějí několik autorů).

Disertační práce je přehledná a popisuje kvalitní a pečlivě provedené experimenty i související výpočty. Diskuse výsledků je na vysoké odborné úrovni. V textu se objevuje jen velmi málo gramatických a syntaktických chyb. Text má velmi dobrou grafickou i formální úpravu.

Do diskuse mám následující otázky a dále uvádím některé výtky, které však zásadně nesnižují kvalitu díla.



- Cíle práce: Tato kapitola je napsána velmi technicky a téměř opomíjí „vyšší“ cíle práce než jsou „rozšíření palety“ derivátů, které se na pracovišti doposud řešily. Zatímco zadání práce je formulováno jasně, z textu není jasné, proč se konkrétní látky měly syntetizovat a jaké vlastnosti, třeba ve srovnání s jinými, se očekávaly a v čem by jejich vlastnosti mohly posunout současné vědění.
- Závěr: Podobně jako u Cílů práce; chybí zde konstatování, zdali se dosáhlo očekávaných vlastností sloučenin (nebo se odhalil mechanismus reakce, doposud neznámý) a zdali je nějaké využití studovaných produktů. Prosím o komentář autora.
- Str. 45: Uvedené „hlavní faktory“ ovlivňující tautomerii thiazolů zahrnují absolutní hodnoty, jako je energie izolované molekuly, vedle sekundárních (volitelných), jako je přítomnost EA skupin, což není ideální. V rámci této kapitoly bych se rád zeptal na 2-hydroxythiazol (str. 49): byl u této látky pozorován rozsah tautomerie v podobné míře jako u 2-hydroxypyridinu?
- Str. 83: Pozorovaný termochromický efekt u látek **2a-i** je velmi zajímavý; škoda, že jeho podstata nebyla vysvětlena. Má autor ještě nějakou hypotézu?
- Str. 124: Látky **9** vykazují skutečně velký Stokesův posun. Pokud se nemýlím, spektroskopické vlastnosti byly měřeny pouze v DMSO. Bylo by zajímavé podívat se na jejich chování ve vodě z hlediska jejich potenciálního využití jako fluorescenčních sond v biologii. Velké Stokesovy posuny jsou žádané v zobrazovacích metodách. Jaký vliv má polarita rozpouštědla na posuny a domnívá se autor, že je možné modifikací struktur bathochromicky posunout absorpční a emisní maxima?

Závěrem konstatuji, že je disertační práce zpracována velmi kvalitně, přehledně a svědčí o zaujetí autora a o jeho odborné úrovni a schopnosti samostatně a úspěšně řešit složité vědecké problémy. Práce **splňuje** všechna kritéria, která jsou na takovou práci kladeny, a tak ji **doporučuji** k přijetí k obhajobě.



Prof. RNDr. Petr Klán, Ph.D.

Ústav chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kamenice 5/A8, 625 00 Brno  
Tel: +420-54949-4856; Fax: +420-54949-2443; E-mail: [klan@sci.muni.cz](mailto:klan@sci.muni.cz)