

Roman Jambor
Katedra Obecné a anorganické chemie,
Fakulta Chemicko-technologická, Univerzita Pardubice
Studentská 95, 53002 Pardubice

V Pardubicích 22. 5. 2018

OPONENTSKÝ POSUDEK

na dizertační práci Ing. Hany Doušové s názvem „Syntéza vybraných dusíkatých heterocyklů z enaminů s využitím intramolekulárního C–N cross-couplingu“, která byla vypracována na Katedře organické chemie, Chemicko-technologické fakulty, Univerzity Pardubice.

Školitel doc. Ing. Petr Šimůnek, Ph.D.

Předložená dizertační práce koncepčně zapadá do oblasti organické chemie, kterou se již delší dobu zabývá skupina doc. Ing. Šimůnka, Ph.D.. Ing. Hana Doušová se v rámci svého doktorského studia zabývala vědecky aktuální problematikou týkající se syntézy dusíkatých heterocyklů využitím C–N cross-couplingové Buchwald-Hartwigovy reakce. Ve své práci se zaměřila na syntézu prekurzorů alkaloidů, které byly izolovány z kůry venezuelského keře *Angostury trojlisté*. V literatuře jsou již popsány některé postupy vedoucí k těmto sloučeninám, nicméně v této práci byla vyvinuta nová metoda na bázi intramolekulární Buchwald-Hartwigově C–N cross-couplingové reakce z připravených acyklických enaminonů. Tyto reakce byly katalyzovány Pd či Cu komplexy. Výstupem této práce je tedy výhodnější syntetický postup přípravy přímých prekurzorů alkaloidů *Angostury trojlisté*, jelikož některé z připravených tetrahydrochinolinů se mohou snadno redukovat za vzniku (*S*)-kuspereinu, (*S*)-galipeinu a (*S*)-galipininu. U některých připravených sloučenin byla testována jejich protinádorová aktivita.

Lze konstatovat, že v rámci dizertační práce bylo připraveno velké množství nových sloučenin. V rámci této práce bylo např. připraveno 27 nových enaminonových derivátů, které jsou dále využitelné v organické syntéze, jako prekurzory v syntéze složitých heterocyklů.

Připravené sloučeniny byly charakterizované pomocí multinukleární NMR spektroskopie v roztoku, hmotnostní spektrometrie (HRMS MALDI) a v některých případech byla struktura nových sloučenin jednoznačně určena pomocí rentgenové difrakční analýzy na monokrystalickém materiálu.

Předložené dizertační práce má obvyklé členění kapitol. Teoretická část je rozdělena do několika podkapitol, nicméně převážná část se zabývá přehledem a principem CC reakcí. Vzhledem k faktu, že v kapitole Cíle a záměry je posléze deklarováno, že se samotná práce bude zabývat převážně Buchwald-Hartwigovými CC reakcemi, s cílenou syntézou prekurzorů alkaloidů, které byly izolovány z kůry venezuelského keře *Angostury trojlisté*, postrádám v Teoretické části větší důraz na již známé syntézy těchto sloučenin, či přehled biologické aktivity a využitelnosti těchto sloučenin. Myslím si, že tyto informace, které se týkají samotného tématu této práce, by byly užitečnější než výčet všech možných CC reakcí. Zařazení kapitoly o biologické aktivitě těchto alkaloidů by bylo logické i vzhledem k faktu, že v diskuzi jsou ukázány předběžné testy biologické aktivity některých sloučenin připravených v rámci této práce.

V práci samotné postrádám taktéž seznam publikací, ve kterých byly výsledky zveřejněny.

K předkládané práci mám následující poznámky a otázky:

- V práci se vyskytují drobné nepřesnosti. Např. **na str. 16** jsou označeny Pd komplexy jako tzv. palladacykly. Jedná se však spíše o N→Pd koordinované komplexy palladia v ox. stavu II. Naznačení interakce N-Pd není vhodné, působí spíše jako kovalentní vazba mezi oběma atomy. Obecně v celé práci se používá pro donor akceptorovou interakci nejednotného značení (viz str. 17). Domnívám se, že pro větší přehlednost, by bylo žádoucí v komplexních sloučeninách zakreslovat donor-akceptorové vazby pomocí šipek. Na straně **18** je poněkud nešťastné značení oxidačního čísla pro atom Cu ve schématu 2, **na str. 22**, schéma 11 chybí atom P v PdCl₂(dppf) (nebo je ox. stav Pd(IV)?), či **na str. 32** v Pd(PPh₃)₄ apod.
- V práci mě také zaujaly některé formulace jako „drsné podmínky (str. 16)“, „v laboratoři ve Francii (str. 27)“ či „purifikace“ a „katalýza mědi“ (str. 29).

Tyto drobné nepřesnosti však nesnižují kvalitu předložené práce.

- Na str. 32 je diskutováno použití komplexu Ti. Bylo by možné objasnit chemické složení tohoto komplexu?
- V experimentální části jsou dle mého názoru zbytečně uváděna i NMR data, která jsou již publikována. Není tedy okamžitě patrné, které sloučeniny uváděné v experimentální části jsou originální.
- Na str. 149 se uvádí, že pro zdárný průběh reakce je důležité udržet molární poměr TEA : HCOOH 2:5. Je to experimentálně nalezený údaj? Může průběh reakce souviset s hodnotami pH?
- Větší výhrady mám k diskuzi NMR dat. V dizertaci u každé série sloučenin postrádám snahu o shrnutí nejdůležitějších NMR dat pro daný typ sloučenin. Např. na str. 154: 1,3 diketony se vyskytují jako směs tautomerů. Nicméně diskuze chemických posunů OH, C=CH pro enolformu a CH₂ skupiny ketoformy se týká pouze jedné sloučeniny. Domnívám se, že porovnání chemických posunů pro tyto skupiny ve všech připravených sloučeninách by bylo žádoucí. Totéž platí i pro ostatní typy připravených sloučenin jako jsou enaminony. Celkově v diskuzi NMR spekter postrádám snahu o srovnání nejdůležitějších NMR dat (např. pro NH funkční skupinu) v připravených sériích.
- Byla tautomerie v 1,3-diketonech, ale také samotné enaminony studovány podrobněji pomocí NMR spektroskopie (závislost na koncentraci, na rozpouštědle, teplotě). Nemůže např. změna rozpouštědla v enaminonech ovlivnit samotnou povahu přítomné formy těchto sloučenin (ve smyslu Schématu 106 na str. 159) a tím také průběh intramolekulární Buchwald-Hartwigovy CC reakcí?
- V diskuzi rentgenových struktur nejsou údaje o diskutovaných vazebných úhlech a vzdálenostech. Také v těchto pasážích postrádám snahu o vzájemné srovnání nalezených vazebných délek a úhlů v připravených sériích či s obdobnými komplexy nalezenými v literatuře.
- Postrádám jakoukoliv charakterizaci sloučenin pomocí IČ spektroskopie, ačkoliv v případě kdy jsou ve sloučeninách vodíkové vazby, C=O či NH skupiny je to velmi efektivní metoda. Navíc je zde možnost porovnat spektra v roztoku a v tuhé fázi.

- Byl studován mechanismus katalýzy? Ve většině případů jsou nejlepší výsledky získány pro poměr 1 : 2 kat. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: ligand. Byla pozorována koordinace ligandu na Pd atom?
- V katalytických studiích byl jako katalyzátor na bázi Pd(0) studován výhradně komplex $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Byl také testován komplex $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$?

I přes drobné nedostatky se jedná o zdařilou a ucelenou práci. Na základě uvedených skutečností hodnotím předkládanou dizertační práci jako dobrou a kvalitně zpracovanou. Posuzovaná práce má charakter původní vědecké práce a získané výsledky představují nový příspěvek v problematice intramolekulární Buchwald-Hartwigově C–N cross-couplingové reakce acyklických enaminonů. Výstupem této práce je tedy výhodnější syntetický postup přípravy přímých prekurzorů některých alkaloidů.

Na základě výše uvedených skutečností dizertantka splnila požadavky kladené na doktorské dizertační práce z hlediska kvalitativního i kvantitativního a práci Ing. Hany Doušové

doporučuji

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

Roman Jambor



Oponentský posudek disertační práce Ing. Hany Doušové, Syntéza vybraných dusíkatých heterocyklů z enamínů s využitím intramolekulárního C–N cross-couplingu

Předložená disertační práce Ing. Hany Doušové pojednává o přípravě tetrahydrochinolinových a tetrahydropyridinových heterocyklických sloučenin palladiem katalyzovanými cross-coupling reakcemi. Prezentace výsledků a literárních dat je členěna standardním způsobem a disertační práce obsahuje *Teoretickou část* (43 stran), *Experimentální část* (84 stran), *Výsledky a diskuzi* (48 stran), *Závěr a Perspektivy*, *Literaturu* a *Přílohy* v celkovém rozsahu 205 číslovaných stran. V úvodu teoretické části jsou velmi stručně zmíněny základní rysy metodik a postupů, které se využívají pro tvorbu C–N vazby. Následuje detailní popis využití Buchwald-Hartwigovy, Suzukiho, Heckovy, Hiyamovy reakce a oxidativních couplingů pro přípravu heterocyklických sloučenin, např. indolu, chinolinu, karbazolu atd. V kapitole *Výsledky a diskuze* je nejprve diskutována příprava výchozích látek a druhá část je zaměřena na diskuzi výsledků získaných během cyklických experimentů.

Úvodní část disertační práce obsahuje precizní a z hlediska formálního členění bezchybný výčet moderních metodik použitelných pro přípravu heterocyklických sloučenin tvorbou vazby C–N. Diskuze výsledků je rozčleněna standardním způsobem typickým pro tento typ publikací. Schémata, obrázky a chemické struktury jsou logicky uspořádány a orientace v diskuzi výsledků je výrazně usnadněna použitím konkrétních struktur v tabulkách a přehledným seznamem připravených sloučenin, který je součástí disertační práce. Na velmi vysoké úrovni jsou také jazykové dovednosti aspirantky. Aspirantka během své práce prokázala, že je schopna využít moderní analytické metody, např. 2D NMR metody, rentgenostrukturní analýzu, pro určení struktury izolovaných látek. Získané data bezchybně interpretovala a použila je jako výchozí bod pro další směr své práce. Ze způsobu prezentace provedených experimentů nemám nejmenší pochybnost o věrohodnosti a reprodukovatelnosti získaných výsledků. Překvapilo mě množství výchozích látek a produktů (více jak 140 sloučenin), které byly připraveny během disertační práce. Tyto výsledky jednoznačně svědčí o vysokém pracovním nasazení a zájmu, se kterým byla řešena studovaná problematika.

I přesto, že celá disertační práce má vysokou formální úroveň, nepodařilo se ani v tomto případě vyvarovat nepřesnostem a chybám, které jsou součástí každé práce. Jako nešťastné hodnotím použití zkratky CC (cross-coupling). Zkratka je přehledně definovaná v seznamu zkratek, ale v některých případech je zkratka CC nevhodně použita. Jako příklad lze zmínit její použití v nadpisu kapitoly 4.5.2. a nebo, spojení „C–N CC“, které zejména na začátku věty působí rušivým dojmem. V některých pasážích disertační práce lze také nalézt slova, která neodpovídají významu sdělení nebo se nehodí do odborného textu, např. elektronicky – elektronově (Strana 21) a tudíž přesto (Strana 152). Je škoda, že snaha o vysvětlení tvorby produktu nukleofilní substituce **37g'** skončila konstatováním „Proč vznikal tento vedlejší produkt **37g'** se nepodařilo objasnit.“ Vyzkoušené experimenty pro objasnění vzniku látky **37g'** považuji za nedostatečné a aspirantka mohla vložit do řešení této záhady více fantazie a logické úvahy.

Formální úroveň práce je vysoká, ale přesto se v disertační práci nacházejí nepřesnosti a překlepy. Zde uvádím jejich stručný přehled:

Na stranách 24, 25, 31, 35, 37, 38, 145 a 170 jsou odkazy na literaturu v nesprávném formátu, např. strana 145: Lit 157 místo 157.

Látka **VI** (Schéma 5, strana 19) má nepřesně umístěnou esterovou funkční skupinu.

Strana 65, řádek 14: CDCl_3 , správně: CDCl_3



Strana 68, řádek 1: dichloromethylmethyl ether, správně: dichlormethylmethyl ether
Strana 71, řádek 22: 2,63 – 2,67, správně: 2,63–2,6
Strana 82, řádek 7: *t*-BuOK/ *t*-BuONa, správně: *t*-BuOK/*t*-BuONa
Strana 84, řádek 11: 7,50 – 7,53, správně: 7,50–7,53
Strana 93, řádek 12: 7,54– 7,59, správně: 7,54–7,59
Strana 166, řádek 2: Schéma 110, správně: Schéma 108

K disertační práci mám tyto otázky:

1. Při přípravě látek **32s,t** byla zajištěna nižší laboratorní teplota 17 °C z důvodu jejich omezené stability. Jakou máte běžnou laboratorní teplotu? Jak byla kvantifikována stabilita látek **32s,t**?
2. V tabulce 12 (Tabulka 12, pokus 2) je uvedeno, že látka **38a** vznikala s kvantitativní konverzí, ale chybí údaj o izolovaném výtěžku (Obdobný způsob prezentace výsledků je možné nalézt i v tabulce 14, pokus 8, 16). Proč není uveden výtěžek látky **38a**?
3. Produkt **37g** vznikal spolu s produktem nukleofilní substituce **37g'**. Jaké další experimenty, s cílem objasnit tvorbu produktu **37g'**, byly provedeny? Byla obdobná nukleofilní substituce chloru za hydroxyskupinu pozorována i v případě izomerního produktu **37f**? Lze provést transformaci produktu **37g** na látku **37g'** za podmínek cyklizační reakce?

Ing. Hana Doušová je k dnešnímu dni prvoautorem tří publikací (údaj získaný z databáze Scopus). Dvě publikace v časopisech *Journal of Heterocyclic Chemistry* a *Journal of Organometallic Chemistry* prezentují výsledky, které souvisí s řešením disertační práce. Celkově považují disertační práci za zdařilé dílo, a proto ji **doporučuji** k obhajobě.

V Praze dne 18.5. 2018

Doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.