

OPONENTSKÝ POSUDEK DIPLOMOVÉ PRÁCE

Syntéza a fluorescenční vlastnosti 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-heteroazolů

Autor: Bc. Vladimír Finger

Diplomová práce Bc. Vladimíra Fingera se zabývá syntézou a studiem spektrálních vlastností derivátů oxazolu a thiazolu. Téma je konzistentní s problematikou studovanou ve skupině prof. Hanuska, navazuje na již získané výsledky předchozího výzkumu a významně je obohacuje. Předložená práce je sepsána přehledně a obsahuje všechny náležitosti. Celkový rozsah práce je 86 stran, z čehož 35 stran tvoří přílohy.

V krátkém úvodu jsou jasně vytyčeny cíle práce – příprava a charakterizace 2,5-diaryl-4-hydroxyheteroazolů (thiazolů a oxazolů) a porovnání jejich fluorescenčních vlastností. Je třeba zdůraznit, že 2,5-diaryl-4-hydroxyoxazoly se dosud nepodařilo izolovat a charakterizovat jako chemická individua a cíl práce aspiranta tak představuje značnou výzvu.

V teoretické části autor na 8 stranách stručně uvádí příklady některých biologicky aktivních sloučenin, v nichž se vyskytuje strukturní motiv 4-hydroxy-, příp. 4-alkoxyheteroazolů, popsal vlastnosti a demonstroval příklady jejich využití v asymetrické organické syntéze. V souladu se zadáním prezentoval příklady syntézy těchto sloučenin a věnoval se také keto-enolové tautomerii. Diplomant prokázal schopnost orientace v odborné literatuře, kapitola je logicky a přehledně uspořádána a obsahuje podstatné informace týkající se dané tematiky.

V experimentální části, která se skládá z 11 stran, autor nejprve popisuje technické parametry, další část je pak věnována vlastním syntetickým postupům. Vzhledem k tomu, že tato kapitola představuje jádro práce, nyní shrnu vyplývající skutečnosti. Autor připravil a charakterizoval čtyři série heteroazolů: 2,5-diaryl-4-hydroxythiazoly, 2,5-diaryl-4-hydroxyoxazoly a jejich acetoxyderiváty. Substituce v *p*- poloze benzenového jádra navázaného na C2 heteroazolů byla volena tak, aby mohly být prostudovány elektronické vlivy substituentů (MeO, Me, H, Cl). Čtyři 2,5-diaryl-4-hydroxythiazoly byly připraveny Hantzschovou kondenzační reakcí příslušného thioamidu s ethylesterem 2-bromfenyloctové kyseliny. Odpovídající acetoxyderiváty byly získány následnou acetylací. Syntéza 2,5-diaryl-4-hydroxyoxazolů byla třístupňová – nejprve byl z 2-bromfenyloctové kyseliny připraven příslušný chlorid, který byl následně podroben reakci se čtyřmi různě substituovanými benzamidy. Posledním stupněm byla intramolekulární cyklizace prováděná v inertních podmínkách za použití Schlenkovy techniky. Podařilo se připravit pouze dva deriváty 4-hydroxyoxazolů. Proto autor zvolil jinou syntetickou cestu, kdy byla cyklizace *N*-(2-brom-2-fenylacetyl)benzamidů provedena s přídavkem acetanhydridu. Obměněný postup vedl k izolaci všech čtyř 4-acetoxyoxazolů. Diplomant si osvojil pokročilou techniku práce v inertní atmosféře a prokázal zručnost a flexibilitu při řešení problematických syntéz. Všechny dosud nepopsané nové sloučeniny byly charakterizovány pomocí řady fyzikálně-chemických metod (b. t., ^1H a ^{13}C NMR, HRMS a IČ spektrometrie).

V kapitole Výsledky a diskuze je v rozsahu 16 stran nejprve zhodnocena syntéza a nastíněn mechanismus bazicky katalyzované intramolekulární cyklizace *N*-(2-brom-2-fenylacetyl)benzamidů. Další část je věnována studiu tautomerie pomocí NMR. Autor nově prostudoval tautomerii 4-hydroxyoxazolů a bylo zjištěno, že preference jedné z forem je

závislá na použitém rozpouštědle (DMSO- d_6 nebo THF- d_6). Dle solvatačního modelu byla vypočtena i stabilita obou forem a výsledky byly porovnány s experimentálně zjištěnými daty. Dobře zpracované jsou i výsledky fluorescenčních měření. Absorpční a emisní spektra testovaných látek byla měřena v pěti různých rozpouštědlech. S methylderiváty 1b a 4b byly provedeny také pilotní experimenty zaměřené na studium absorpčních a emisních spekter v (ne)přítomnosti báze (TBAH). U připravených heteroazolů byl prostudován i vliv substituce v *p*- poloze na benzenovém jádře navázaném na C2 na změnu absorpčního a emisního spektra. Byly vypočteny také kvantové výtěžky fluorescence. Všechny získané závislosti a data jsou důsledně zpracovány a diskutovány. Výsledky jsou přehledně shrnuty v tabulkách a grafech. Ačkoliv u vědecké práce není důraz na vizuální stránku nezbytný ani vyžadovaný, vzhledem ke zvolenému tématu bych očekávala, že by mohl být fluorescenční jev u sloučenin také fotodokumentován a text více proložen ilustračními obrázky, čehož autor (až na světlou výjimku na str. 41) nevyužil. V závěru kapitoly jsou prezentovány výsledky kvantových výpočtů a diskutována geometrie připravených látek.

V kapitole Závěr jsou stručně shrnuty a zhodnoceny výsledky vlastního bádání. Bc. Finger připravil celkem 10 nových heteroazolů. Z důvodu nestability některých 4-hydroxyoxazolů nebyl zcela naplněn cíl práce – nepodařilo se připravit čtyři deriváty, ale pouze dva (přičemž jeden z nich jen v 80% čistotě) – avšak bylo navíc připraveno množství 4-acetoxyderivátů. Kladně hodnotím, že si autor dokázal poradit a práci obohatil tímto způsobem.

Odkazy na literaturu jsou zapisovány ve správném formátu. Rozsáhlé jsou přílohy obsahující zpracovaná NMR, HRMS a IČ spektra, kinetická měření a grafy závislostí vlivu substituentů na absorpci a emisi.

Celkově působí diplomová práce pozitivním dojmem, avšak měla bych několik připomínek k formální stránce práce a také jsem našla několik nepřesností:

- 1) Seznam zkratk by zaslužil větší pozornost, řada používaných zkratk není uvedena. Chybí vysvětlení zkratk Me, Et, ACN apod. Některé zkratky jsou dle mého názoru nevhodně zvoleny, např. Ac₂O, stačilo by Ac = acetyl.
- 2) V anotaci a v závěru autor uvádí, že byly 4-hydroxythiazoly připraveny Hantzschovou kondenzační reakcí příslušného thioamidu s 2-bromfenyloctovou kyselinou. V experimentální části byl použit ethylester 2-bromfenyloctové kyseliny.
- 3) Ve Schématu 2 je nejprve v poloze 5- u příslušného oxazolu methylskupina, v dalších krocích pak ethyl. V posledním kroku chybí redukce dvojné vazby. To autor opomenul okomentovat i v textu (str. 14).
- 4) Ve Schématu 4 chybí ve vzorci CO₂.
- 5) V celém textu nebyly použity pevné mezery, jednotky začínají v řadě případů na novém řádku, což působí rušivým dojmem. Rozmezí hodnot se píše s dlouhou mezerou např. str. 27: 60-130 ml, správně 60–130 ml, někdy uvedeno správně, chybí sjednocení.
- 6) V několika případech byly použity nesprávné výrazy: např. fenylové jádro, správně: benzenové jádro; místo „konec reakce byl potvrzen pomocí TLC“ spíše „monitorován pomocí TLC“.
- 7) Na str. 25 je v textu chybně uvedeno číslování výchozích látek: má být 1a–d, nikoliv 2a–d, závažnější však je, že v tomto postupu není uvedeno látkové množství (moly) reaktantu, ale pouze hmotnost. Přitom se jedná o čtyři deriváty s jinou molekulovou hmotností.

- 8) Název sloučeniny 2b (str. 25) má být 4-Acetoxy-5-fenyl-2-(4-methylfenyl)-1,3-thiazol, nikoli 4-Acetoxy-2-(4-methylfenyl)-5-fenyl-1,3-thiazol.
- 9) Sjednocení zápisu interakčních konstant, např. str. 27 $J = 8,7 \text{ Hz}$ vs. $J 7,2 \text{ Hz}$. Dále ve výpisu NMR spekter chybí, že byl vzorek měřen v deuterovaných rozpouštědlech: DMSO-*d*6 místo DMSO aj.
- 10) Produkty 3a–d byly čištěny flash-chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs rozpouštědel v poměru 75:25, lepší by bylo 3:1. Obdobně na str. 33 u poměru keto:enol formy 5:95 (v THF-*d*8) by bylo lepší uvést 1:19 a 3:7 v DMSO-*d*6 místo 30:70.
- 11) V práci je několik překlepů a gramatických chyb, pro ilustraci uvádím několik příkladů: str. 16 „reakci benzyl-allenoátem“, str. 29 „byl dekantovat“, str. 43 věta: „Geometrie znázorněná na Obr. 9“, str. 15 „propoxy derivát“ a str. 43 acetyl-skupina“ se píše dohromady, resp. bez pomlčky (chybně v celém textu), str. 21 místo 1H má být ^1H a u chemických posunů chybí jednotky ppm. Nesprávné použití interpunkčních znamének ve větě např. str. 17 „heterocykly, zaujímající“, některé překlepy působí úsměvným dojmem, např. str. 24 „žluté krystalické tání“ apod.
- 12) Sjednocení zápisu jednotek např. str. 23: 24 hodin vs. 24 hod., nejlepší by dle mého názoru bylo 24 h.
- 13) Absence číslování sloučenin v rešeršní části mírně znesnadňuje čtenáři rychlou orientaci v textu.

K oponované diplomové práci mám tyto dotazy:

- Proč nebyla provedena elementární analýza u nově připravených a stabilních látek?
- Proč nebyl připravený chlorid kyseliny 2-bromfenyloctové nijak charakterizován? Do dalšího kroku byl použit jako roztok, jak byla určena jeho koncentrace? Navíc, pokud byl použit v roztoku, proč není uvedeno, kolik ml bylo použito v dalším kroku.
- ^{13}C NMR spektrum sloučeniny 4b bylo měřeno v THF-*d*8, kde je majoritní formou enolforma (poměr keto:enol, 1:19). Předpokládám, že by uhlíky minoritní ketoformy neměly být patrné. Ve výpisu spektra této sloučeniny je však 16 signálů místo 12. Prosím o vysvětlení této skutečnosti. Pokud se jedná o signály minoritní formy, bylo by na místě tento fakt zmínit. To by se týkalo všech spekter.

Vzhledem k vysoké odborné úrovni získaných experimentálních dat předpokládám, že budou v budoucnu výsledky součástí publikace v impaktovaném časopise. I přes výše zmíněné formální chyby, které mírně snižují celkovou kvalitu práce, považuji toto dílo z hlediska obsahového za velmi zdařilé. Diplomovou práci jednoznačně doporučuji k obhajobě a hodnotím

výborně.

V Pardubicích dne 27. 5. 2019

Posudek vypracovala:



Ing. Hana Doušová, Ph.D.

Univerzita Pardubice