

## Oponentský posudek disertační práce Mgr. Petra Matouše „Cyklizační reakce 1,5-enynů katalyzované komplexy zlata“

Předložená disertační práce Mgr. Petra Matouše je zaměřena na Au-katalyzované cyklizační reakce 3-aza-1,5 enynů v přítomnosti externích kyslíkatých nukleofilů a též interních kyslíkatých, dusíkatých a uhlíkatých nukleofilů. V první části práce je popsána příprava série substituovaných enynů z dobře dostupných *N*-substituovaných propargylaminoakrylátů za využití Sonogashirova couplingu. Vedle toho byly vypracovány alternativní postupy na přípravu enynů obsahující alkenem, alkynem a cyklopropylem substituovanou trojnou vazbu. Celkem tak bylo připraveno 29 azaenynů, které byly následně použity ve Au-katalyzované cyklizační reakci. V rámci studia cyklizační reakce byla nejprve provedena její optimalizace (volba katalyzátoru, rozpouštědla, externího nukleofilu) a následně byl v optimalizovaných podmínkách studován rozsah jejího použití. Methanolem-asistovaná Au-katalyzovaná cyklizační reakce azaenynů poskytovala tetrasubstituované tetrahydropyridiny v dobrých výtěžcích, a výsledky byly konfrontovány s katalytickou metodou bez asistence nukleofilu (MeOH), vyvinuté na domácím pracovišti v nedávné minulosti. Jako výhodné se ukázalo především využití MBS-chráněných azaenynů, které poskytovaly příslušné tetrahydropyridiny s vysokou diastereoselektivitou. Naopak bylo zjištěno, že *E/Z*-konfigurace azaenynu nemá vliv na diastereoselektivitu cyklizace. Na základě výsledků získaných z rentgenové difrakční analýzy byla učena relativní konfigurace na tetrahydropyridinovém skeletu a byl navržen mechanismus cyklizační reakce. Role MeOH v navrženém mechanismu byla podpořena provedením kinetických experimentů včetně využití CH<sub>3</sub>OD. V další části práce byly studovány následné transformace připravených tetrahydropyridinů, zahrnující jak oxidační a redukční procesy tak cykloadiční reakce. Pomocí redukce byly připraveny 2,3,4-trisubstituované piperidiny, a Diels-Alderova cykloadice poskytla tetrahydroisochinoliny, které byly následně oxidovány na trisubstituované isochinoliny. V poslední části práce se autor zaměřil na cyklizační reakce 3-aza-1,5 enynů nesoucích ve svém postranním řetězci interní O-, N-, či C- nukleofil. Pomocí intramolekulární verze cyklizace byly připraveny látky obsahující furopyridinový, pyrrolopyridinový a chromenopyridinový motiv.

Po formální stránce je disertační práce zpracována velmi dobře. Text je čtivý, logicky postavený a vhodně doplněný grafickým materiálem (obrázky, schémata). Práce je zpracována na 188 stranách a je členěna standardním způsobem. Úvodní část vhodně uvádí do problematiky zlatem katalyzovaných reakcí, s důrazem na cyklizační reakce enynů a nedávno získané poznatky z domácího pracoviště. V této kapitole jsem v některých částech postrádal uvedení primární literatury (např. str. 24 a 27), a též mohl být dán větší důraz na nástin mechanismů Au-katalyzovaných reakcí spřažených s následnými transformacemi. Cíle práce jsou jasně formulovány ve stejnojmenné kapitole a již na tomto místě mohu konstatovat, že byly naplněny. Následující kapitola, Výsledky s komentářem, adekvátně popisuje design a provedení experimentů, vhodně komentuje získané výsledky a pozorování, a na jejich základě vyslovuje hypotézy, které jsou konfrontovány s odbornou literaturou. Tato kapitola je sepsána jasně a srozumitelně, s trochou nadsázky téměř příkladně. Celkový dojem z práce totiž kazí grafická úroveň uvedených schémat. Schémata a obrázky jsou zpracovány nejednotně. Dochází ke střídání velikosti schémat (bez ohledu na důležitost) zcela nahodile (resp. algoritmus jsem nedokázal odhalit), podobně je to i s použitím velikosti písma a tloušťky vazeb. Kapitola Závěr má charakter shrnutí nejdůležitějších výsledků.

Domnívám se, že konfrontace výsledků s odbornou literaturou a další výhled do studované oblasti by čtenáře obohatil. Experimentální část je zpracována precizně, plně v souladu s publikačními požadavky. Kapitola Seznam literatury obsahuje celkem 193 citací zpracovaných v adekvátním formátu zápisu.

K formální stránce práce mám následující připomínky:

Seznam zkratk	Některé zkratky chybí, např. DUPHOS, aj.
Str. 24	Nevhodná formulace. <i>o</i> -Karbon bisfosfany nepodléhají oxidativní adici, jedná se o zlatné komplexy je obsahující.
Str. 25	Prvek Rd mi není znám.
Str. 32, schéma 21	Esterová skupina v cílových látkách je nevhodně napsána.
Str. 32, 38, aj.	Věta začínající číslicí by měla obsahovat velké písmeno na začátku věty ( <i>6-Endo-cyklizací</i> , <i>1,4-Enyn-4-oly</i> , aj.)
Str. 33	Konfigurace na spirocentru je špatně uvedena.
Str. 36	Pojem struktura není ekvivalentní k pojmu látka.
Str. 50, schéma 76	Ve struktuře berkelová kyseliny není vyznačena trans-konfigurace na tetrahydrofuranovém kruhu.
Str. 68	Věta začínající: "Přistoupili jsme..." nedává smysl.
Str. 70	Uvedení reference 172 mi nedává smysl.
Str. 86	Popisek obrázku je nevhodný. Dle textu chybně uvedeno číslo látky, má být uvedeno <b>294</b> .
Str. 90	Místo tetreydro má být tetrahydro.
Str. 99	Nikoliv dimethylhydroxylamin, ale <i>N,O</i> -dimethylhydroxylamin.
Str. 105, schéma 157	Látka <b>353</b> neodpovídá látce 352
Str. 81	Proč je výsledek rentgenostrukturní analýzy zobrazen v enantiomerní formě? S ohledem na ostatní schémata bych doporučoval uvést zrcadlový obraz.
Str. 110	První "věta" neobsahuje sloveso.
Experimentální část	Výpis IR(ATR) mi nepřijde logický (především v oblasti deformačních vibrací), vhodnější by bylo uvedení pouze charakteristických vlnočtů. V obecné části je uvedeno, jak byly určeny chemické posuny v 31P NMR, u jakých látek bylo měřeno 31P NMR?

K obsahové stránce práce mám následující dotazy či připomínky:

1. Pro úspěšné odstranění Boc skupiny z látky **260** jste použil bromidu lithného (str. 71). Můžete nastínit mechanismus této reakce? Podobně by mne zajímal mechanismus parciální oxidace tetrahydroisochinolinu **309** (str. 96)?
2. V experimentální části práce uvádíte v některých případech t.t. u látek, které však nebyly krystalické, např. látka **225b**. Naopak látka **225a** je označena jako krystalická a t.t. není uvedena. Dle jakého algoritmu jste přistupoval k měření t.t. připravených látek.
3. Mohl byste podpořit tvrzení ze str. 74, že v případě Ag[SbF<sub>6</sub>] došlo k urychlení cyklizace? Z tabulky 5 jsem to nedokázal vyčíst. Zároveň jsem v práci postrádal vliv koncentrační a teplotní závislosti na studovanou cyklizaci, stejně jako vliv množství použitého katalyzátoru. Pravděpodobně bylo toto studium provedeno dříve na Vašem pracovišti. Mohl byste nastínit závislost reakce na výše uvedených parametrech?

4. Na str. 76 diskutujete výsledky cyklizační reakce provedené v methanolu. Zatímco za použití Vámi preferovaného katalytického systému došlo k tvorbě produktu s výtěžkem 61%, za použití Au-komplexu s NHC došlo k tvorbě produktu s výborným výtěžkem 91%. Čím si toto pozorování vysvětlujete? Později na str. 100 přisuzujete methanolu lepší stabilizaci Au (I) komplexu a zvýšenou katalytickou aktivitu. Není přítomností methanolu spíše ovlivněn protodeaurační krok? Byly provedeny cyklizační reakce s komplexy Au(I) a NHC v případě allenu **256**?
5. Mechanismus tvorby triesteru **313** nastíněný na str. 95 je smysluplný. Pokoušel jste se navržený mechanismus nějak podpořit? Například, pokusil jste se detekovat vznikající HCN?
6. Na základě přípravy pyrrolopyridinu **335** pomocí intramolekulární verze studované cyklizace, bych očekával studium cyklizační reakce s účastí jiných externích dusíkatých nukleofilů, než které byly studovány na počátku projektu (aminy). Byly provedeny experimenty v prostředí karbamátů a anilinů?

Závěrem bych rád konstatoval, že předložená disertační práce má velmi dobrou úroveň odbornou i formální, že přináší originální poznatky, které byly již v průběhu studia publikovány ve dvou chemických časopisech. Mohu proto tento posudek uzavřít formálním konstatováním, že disertační práci Mgr. Petra Matouše dle §47, odst. 4, zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách doporučuji přijmout k obhajobě.

doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.