

Posudek na diplomovou práci

Název práce: Využití kombinace organokatalýzy a katalýzy komplexy kovů při přípravě cyklických derivátů aminokyselin

Jméno autora(ky): Bc. Pavel Měrka

Oponent: Dr. Lukáš Rýček, MSc.

Shrnutí

V předložené diplomové práci Bc. Pavla Měrky o rozsahu 82 stran je popsána příprava cyklických derivátů aminokyselin. Práce je dělena klasickým způsobem na abstrakt, úvod, výsledky, závěr a seznam citované literatury. Kapitola závěr není zmíněna v obsahu práce, i když by měla.

V úvodu autor diskutuje aspekty kaskádových reakcí a jejich dílčích reakcí, zejména reakcí katalyzovaných organokatalyzátorem a Conia-enové reakce, jež jsou hlavním strategickým nástrojem syntézy cílových produktů a nastiňuje teoretické pozadí chemických výpočtů, které později také využívá. V diskusi mi chybí zmínka o relevantnosti cílených sloučenin.

V části výsledky je poté diskutována příprava vhodných substrátů pro klíčovou kaskádovou reakci, vyřešení problému s nestabilitou vznikajících produktů, jež ztěžovaly pozorování reakce. Poté je diskutována optimalizace reakčních parametrů (rozpuštědlo, katalyzátory, aditiva) na reakční výtěžky a stereoselektivitu. Dále je popsán rozsah metody a studována reakční kinetika přeměny. Na základě zjištění je navržen model vysvětlující data, získána v předchozích experimentech. Tento model je v další části podpořen teoretickými výpočty, kde autor pomocí termodynamických experimentů určuje, které reakce jsou vratné a které nevratné. Dále je nastíněno hledání transitních stavů dílčích reakcí, díky kterým by bylo možné vysvětlit diastereoselektivitu reakce. Zde je však stále prostor ke zpřesnění výpočtů, jak autor sám uvádí.

Závěr shrnuje hlavní zjištění práce.

Experimentální část je úplná, nicméně vykazuje menší množství formálních nedostatků.

Reference jsou poskytnuty patřičně.

Komentář oponenta

Rozsah práce je přinejmenším odpovídající požadavkům magisterského studia. Autor prokázal interdisciplinární znalosti a dokázal zkombinovat praktické a teoretické aspekty organické chemie, což je na magisterského studenta nadstandartní.

Zásadní nedostatek práce byla dle mého názoru slabá „souhra“ mezi grafickými a textovými elementy. Tyto elementy by se měly vzájemně doplňovat. K veškerým grafickým elementům by mělo být v textu věnováno vysvětlení a pro snadnější pochopení by měly být komplexnější textové části doplněny vhodnými grafickými prvky, jež by usnadňovaly pochopení daného tématu. V této diplomové práci takováto synergie do značné míry chybí.

Jako příklad uvádím:

- Diskuse optimalizace reakčních parametrů a k nim odpovídající tabulky. V textu by měly být diskutovány všechny experimenty zobrazené v tabulkách a jejich výsledky. Bývá zvykem v textu odkazovat na konkrétní řádky (vstupy) tabulky. Tohle v práci zcela chybí.
- Obrázek 1 zobrazuje 5 druhů kovalentních interakcí, v textu zmíněny pouze dvě.
- Schéma 9 zobrazuje enovou reakci, o které v textu není žádná zmínka, naopak v textu autor diskutuje substituci v β -poloze akceptorní skupinou, což nikde na obrázku není znázorněno a celková souhra textu a schématu je velice matoucí. Obrázek by měl být pomocným doplněním textu a v textu by mělo být jasně odkázáno na konkrétní části obrázku.

- Některé pasáže textu by si zasloužily pomocné schéma: např: Str. 12 – “I zde může probíhat řízení pomocí stericky objemné skupiny, nebo pomocí skupiny schopné tvořit vodíkovou vazbu.“ A naopak některá schémata by si zasloužila rozšířenější komentář: např.: Str. 13, Schéma 8, pro snadnější pochopení by bylo vhodné diskutovat dílčí reakce s důrazem kladeným na kaskádové reakce a neomezovat se na pouhé strohé tvrzení, že se jedná o syntézu conicolu.
- Tento nedostatek se objevil i v části výsledky, například když jsou probírány možnosti interakce palladia s alkynem (Str. 46). Je nastíněno, že byly vyšetřovány tři možnosti těchto interakcí. Jaké možnosti to byly se čtenář z textu nedozví a sám si je musí z obrázků odvodit.
- Atd...

I když jsou tyto výše zmíněné nedostatky spíše formálního charakteru, čtenáři znesnadňují četbu a pochopení materiálu, čímž snižují celkový dojem z práce.

Dalším, formálním nedostatkem byla nekonzistentnost formátování. Jako příklad uvádím:

- Číslování sloučenin občas s mezerou mezi číslem a písmenem, občas ne.
- *R* a *S* deskriptory musí být ve všech názvech uvedeny kurzívou.
- V některých uhlíkových spektrech je uvedena multiplicita, v jiných ne.
- Seznam zkratk: někdy uváděné anglické zkratky i s anglickým originálem, jindy ne
- Číslování mnoha sloučenin v experimentální části je chybné (číslo v názvu sloučeniny neseď s číslem uvedeným v postupu).

Všechny sloučeniny obsahují veškerou potřebnou charakterizaci, což je pozitivní stránkou experimentální části. Nedostatkem zůstávají formální nesrovnalosti. Jako příklad uvádím:

- 5e substituce arylu by měla vykazovat signály o intenzitách 2, 2 a 1.
- 6e, 7e v NMR zápisu mají všechny signály chybně uvedenu intenzitu 1.
- 10a – látka obsahuje 21 protonů, sumární vzorec uvádí 20 vodíků.
- 10c – všechny uhlíky označeny jako sekundární.
- Atd.

Otázky

1. Pd(0) je povahu spíše nukleofil než elektrofil, důkazem může být například ochota podléhat oxidativní adici, jež může být započata nukleofilním atakem. Jak si autor vysvětluje obdobnou reaktivitu Pd(0) vs. Pd(II), v Coniově reakci, kde palladium hraje roli elektrofilu?
2. Str. 34. Zvýšení distereoselektivity bylo racionalizováno snížením objemnosti substituentu, což je poněkud kontra-intuitivní. Mohl by autor poskytnout bližší vysvětlení? Mohou v případě snížení diastereoselektivity hrát roli například $\pi-\pi$ interakce?
3. Str. 36. Struktura majoritního diastereoisomeru byla rozluštěna pomocí rentgenové difrakce. Struktura minoritního izomeru byla odvozena na základě analogie k podobným transformacím. Pokusil se autor potvrdit tuto hypotézu vypěstováním vhodného monokrystalu či 2D-NMR experimentů?
4. Str. 42. Enol forma azalaktonu vykazuje aromaticitu, kdežto keto forma ne. Z jakého důvodu je tedy keto forma stabilnější?

5. Str. 42. Do jaké míry je správné uvažovat pro výpočty kondenzace enalu a organokatalyzátoru (schéma 28) s naprotonovanou verzí aminu, když kondenzace aminu s karbonylem začíná nukleofilním atakem neutrálního aminu na karbonyl?
6. Mohly by být dány do kontextu energetické rozdíly mezi páry a) enal-iminium (Schéma 28, $8.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), kde autor uvádí že iminium bude existovat pouze v malé míře, dále za b) prekursor a produkt Michaelovy adice (obrázek 19, $23 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), kde autor uvádí, že by mělo jít o rovnováhu? Jakých hodnot musí energetické rozdíly nabývat, aby se už dále nedalo hovořit o rovnováze?

Z odborného hlediska je práce velmi dobrá zejména v její praktické syntetické části. Bylo dosaženo dobrých výsledků stran reakčních výtěžků, diastereoselektivity a enantioselektivity. Teoretická část je dle mého názoru předběžným vysvětlením pozorovaných výsledků a jak autor sám uvádí, v některých případech je zde prostor ke zpřesnění výpočtů. V každém případě je práce dobrým důkazem toho, že Bc. Měrka je nadějným mladým vědcem s velkým potenciálem a interdisciplinárním rozhledem. A proto, i přes výše zmíněné formální nedostatky, práci doporučuji k obhajobě.

Hodnocení: výborně

V Praze

dne 1. 2. 2021

.....
podpis oponenta