Oponentský posudek disertační práce **Mgr. Aleše Korotvičky: "Syntéza nových typů biologicky aktivních látek s využitím organokových sloučenin"**.

Disertační práce Mgr. Aleše Korotvičky se skládá ze čtyř nezávislých částí, které spojuje téma využití katalýzy komplexy přechodných kovů.

První část disertační práce řeší problematiku reakce bifenylenu s alkyny. Tato reakce byla optimalizována s modelovým alkynem propynem. Jako katalyzátor se nejlépe osvědčil komplex iridia $[IrCl(cod)]_2$ v kombinaci s dppe. Za optimalizovaných podmínek bylo získáno osm 9,10-disubstituovaných fenanthrenů ve výtěžcích 11 - 83 %. Nereagovaly pouze terminální alkyny a alkyny nesoucí esterovou skupinu vázanou přímo na *sp*-hybridizovaný uhlíkový atom. Reakce derivátu angulárního [3]fenylenu se symetrickými alkyny poskytla za těchto podmínek substituované piceny místo očekávaných helicenů. Reakcí bifenylenu s nitrily byly získány deriváty fenanthridinu. V tomto případě se osvědčila katalýza komplexy rhodia a bylo získáno jedenáct 6-substituovaných fenanthridinů ve výtěžcích 25 - 92 %. Při reakci s (*R*)-tetrahydrofuran-2-karbonitrilem však došlo k racemizaci. Přesto byl získaný fenanthridin oxidován na aminooxid, který byl testován jako organokatalyzátor allylace benzaldehydu. Byl však neúčinný. Reakce bifenylenu s pyridin 2-karbonitrilem a reakce s pyridin-2,6-dikarbonitrilem poskytla produkty, které byly testovány jako bi- případně tridentátní ligandy pro Rh(I). Získané látky však cheláty netvořily. V prvním případě došlo při snaze získat monokrystal pro strukturní analýzu k oxidaci a vznikl metalacyklus obsahující Rh(III). V druhém případě fungovala získaná látka jako monodentátní ligand. Reakce difenylenu s alkyny a nitrily se tak ukázala jako alternativa pro přípravu substituovaných fenanthrenů a fenanthridinů.

Druhá část disertační práce je věnovaná přípravě *ortho*-karboranů reakcí dimethylsulfidového komplexu dekaboranu s ferrocenylalkyny. Takto byla získána řada 1-ferrocenyl-1,2-dikarbadodekaboranů, jejichž struktura byla v několika případech potvrzena rentgenostrukturní analýzou. Takto reagovaly všechny typy použitých ferrocenylalkynů bez ohledu na elektronové vlastnosti substituentu, včetně samotného ethynylferrocenu. 1,4-diferrocenylbuta-1,3-diyn reagoval selektivně pouze na jedné trojné vazbě, produkt reakce s ethyl-3-fenylpropynoátem bylo možno téměř kvantitativně redukovat DIBALH na alkohol. V případě reakce s 1-trimethylsilyl-2-ferrocenylethynem vznikl alken nesoucí *nido*-dekaboranový skelet, jehož struktura byla určena rentgenostrukturní analýzou. Tento typ

přesmyku byl již dříve zaznamenán v literatuře. Získané výsledky ukazují, že studovaná reakce představuje velmi efektivní metodu pro syntézu 1-ferrocenylkarboranů.

Třetí část disertační práce se zabývá syntézou axiálně chirálních 1,1´-bis(tetrahydroisochinolin)-N,N´-dioxidů použitelných jako chirální Lewisovy báze při adici allylsilanů na karbonylovou skupinu aldehydů. Cílem bylo vyvinout novou metodiku, která by se vyhnula dříve používanému problematickému oxidativnímu zdvojení okta-1,7-diynu. První syntetický přístup je založen na Stilleho reakci. Klíčovým substrátem je zde 3-substituovaný 1-(tributylstannyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin, který byl podroben Stilleho reakci s jodidem vzniklým působením jodu na výše uvedený stannan. Kocyklotrimerizací 1-tributylstannyl-okta-1,7-diynu s benzonitrilem a s (*R*)-tetrahydrofuran-3-karbonitrilem byly připraveny dva stannylderiváty a jejich reakcí s jodem pak příslušné jod deriváty. Stilleho reakce byla optimalizována, přičemž nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití CuI jako kokatalyzátoru. Takto se podařil získat symetrický 3,3´-difenylderivát a smíšený 3-fenyl-3´-(*R*)-tetrahydrofuran-2-yl derivát. Rovněž 3,3´-di-(*R*)-tetrahydrofuran-2-yl derivát vznikl ve vysokém výtěžku, ale nepodařilo se ho izolovat v čistém stavu. Proto byl testován další přístup založený na *ortho*-lithiaci. Kocyklotrimerizací okta-1,7-diynu a (*R*)-tetrahydrofuran-2-karbonitrilu byl připraven 3-((*R*)-tetrahydrofuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin, který byl dále oxidován na N-oxid. *Ortho*-lithiace a následná oxidace jodem pak poskytla v nízkém výtěžku směs diastereoizomerních dimerů lišících se konfigurací na chirální ose. Přes celkově nízký výtěžek (7%) poskytuje tento přístup lepší výsledky než dříve používané metody.

Poslední část disertační práce popisuje syntézu (*S*)-dapoxetinu s využitím asymetrické allylace benzaldehydu. Benzaldehyd byl téměř kvantitativně allylován pinakol allylboronátem za katalýzy (*S*)-TRIP-PA s enantioselektivitou 98%. Další záměr – převedení na azid a jeho redukce na amin Staudingerovou reakcí - se nepodařilo uskutečnit. Získaný allylalkohol byl proto Williamsonovou syntézou převeden na benzylether a jeho reakcí s chlorsulfonylisokyanátem vznikl karbamát, který byl ve čtyřech krocích převeden na požadovaný (*S*)-dapoxetin. Ten byl takto získán v celkovém 15% výtěžku o enantiomerní čistotě 85% ee.

Práce je sepsána přehledně, některá formální pochybení dále uvádím:
Str. 16, Tab. 1.2.: Není jasné, se kterým ligandem bylo dosaženo uvedených ee.
Str. 18: Tabulka 1.3. uvádí pro reakci v přítomnosti PPh_3 výtěžek 37%, text 39%.

Není jasné, jak se liší podmínky reakce uvedené v Tabulce 1.3. (výtěžek pro **10a** 75%) a v Tabulce 1.4. (výtěžek pro **10a** 83%).

Str. 24: Má být ... s jedním cyklobutanovým kruhem ... .

Str. 28: Schéma 1.11. by mělo být na začátku kapitoly.

Str 31: Dusíkaté heteroatomy ... .

Str. 50: ... a díky došlo ... .

Str. 55: Byly získány odpovídající 1-ferrocenyl-1,2-dikarbadodekaboranů ... .

Str. 56: Když už byly hodnoty redoxních potenciálů změřeny, bylo by vhodné je uvést a diskutovat.

Str. 57, vstup 6: R = Fc

Str. 59: ... na atom uhlík ... .

Str. 62: Chybí reference na přípravu **1f**.

Str. 75: *Ortho*-metalaci nelze považovat za elektrofilní substituci.

Str. 76: Jaký je význam $(CF_3)_2C{=}O$ ve Schématu 3.6?

Str. 85: arylhalid; ... a chlortributylstannanem ... .

Str. 86: Výtěžek 36% nepovažuji za „trochu horší“ než 60%.

Str. 89: ... by bylo oxidací na atomech dusíku převést ... .

Str. 105: Bylo by vhodné uvést odkaz na enantioselektivní allylaci benzaldehydu.

Str. 107: Hydroxykarbamát je **63** ne **64**.

Str. 109: Bylo by vhodné srovnat celkový výtěžek syntézy s výtěžky syntéz, které byly publikovány dříve.

Z výše uvedeného je zřejmé, že je Mgr. Korotvička schopný syntetický chemik, který vypracoval několik nových syntetických postupů dále využitelných ve skupině prof. Kotory (část 1-3). Disertant také ukázal užitečnost metodik, které byly ve skupině vypracované dříve (část 4). Některé části jsou však podle mého názoru pouze výčtem získaných výsledků, aniž by se je disertant pokusil diskutovat nebo dále rozvést (např. jak racemizuje (*R*)-tetrahydrofuran-2-karbonitril, proč nefunguje kocyklomerizační reakce s cyklohexankarbonitrilem, 2-chlorbenzonitrilem a 4-brombenzonitrilem, proč ferrocenium někde vzniká a jinde ne a proč snižuje výtěžek reakce, atd.).

Prosím o zodpovězení následujících dotazů:

1. Jak lze vysvětlit dramatické zvýšení výtěžku záměnou reaktantů při přípravě nesymetrického derivátu **45**?

2. Při zdvojení lithiovaného N-oxidu **48** je jako důvod nízkého výtěžku navrhována malá rozpustnost vzniklé organolithné sloučeniny. Jako řešení se nabízí přídavek komplexačního činidla, případně pro zdvojení použít nějakou další metodu např. oxidace kuprátu. Bylo něco takového podniknuto?

3. Máte představu o tom, jaký redoxní děj vede ke vzniku ferrocenia, jehož vznik je uveden jako možný důvod pro nízký výtěžek *ortho*-karboranů **2a** a **2b**?

Mgr. Aleš Korotvička vypracoval nový syntetický přístup k 6-substituovaným fenanthridinům, připravil sérii ferrocenylkarboranů, vypracoval novou metodiku k přípravě axiálně chirálních bis(tetrahydroisochinolin)-N,N´-dioxidů a využil enantioselektivní chirálními N-oxidy katalyzovanou allylaci pro syntézu (*S*)-dapoxetinu. Jeho disertační práci proto považuji za kvalitní vědecké dílo. To dokumentuje i to, že se získané výsledky staly předmětem tří publikací a další se připravují. Práci proto bez dalších výhrad **doporučuji k obhajobě**.

V Praze 13. 1. 2016

Prof. Ing. Dalimil Dvořák, CSc.