

Oponentský posudek disertační práce **Mgr. Jiřího Kratochvíla: „Syntéza specificky substituovaných heterocyklů katalytickými reakcemi“**.

Disertační práce Mgr. Jiřího Kratochvíla si klade za cíl rozšířit syntézu ne nasycených γ -laktonů, vypracovanou již dříve ve skupině prof. Poura, na odpovídající laktamy, zjednodušit syntézu zmíněných laktonů a získané látky podrobit screeningu biologické aktivity. Práce byla motivovaná zjištěním, že některé tyto dříve syntetizované laktomy vykazovaly slibnou antineoplastickou aktivitu. U laktamů pak byla očekávána vyšší stabilita a rozpustnost v polárních rozpouštědlech.

Jako první byla pro syntézu cílových nenasyčených δ -laktamů zvolena analogie ve skupině dříve použitého postupu pro syntézu laktonů. Klíčovým intermediátem zde byl alkyl-enynoát nesoucí azidovou skupinu v allylové poloze. Tato látka měla být dále podrobena konjugované adici stannylkuprátu a vzniklý stannylderivát modifikován Stilleho reakcí. Požadovaný azid se po jistém experimentování podařilo připravit jako směs izomerů. Následná stannylkuprace se však nezdařila.

Proto byl navržen jiný přístup, který je založen na reakci β -metalovaného akrylátu s 3-substituovanými 2-jodallylazidy připravenými jako součást předcházející opuštěné strategie. Zatímco pokusy o „cross-coupling“ pomocí měďné soli byl neúspěšný, Stilleho reakci v přítomnosti CuI se podařilo uskutečnit. Po optimalizaci reakčních podmínek bylo připraveno několik dalších derivátů. Potřebné stannylakryláty byly připraveny radikálovou hydrostannylací β -substituovaných methylpropiolátů. Tento postup se ukázal nepříliš obecným, nicméně se takto podařilo připravit tři deriváty, které byly použity v další syntéze. Dále pak byl připraven stannylkuprací methyl-hex-2-ynoátu. Připravené prekuzory byly podrobeny za optimalizovaných podmínek Stilleho reakci s připravenými azidy. Přitom byla pozorována izomerizace, která byla vysvětlena reverzibilním odstoupením azidového aniontu za vzniku π -allylového komplexu. Syntéza pak byla dovršena převedením azidu Staudingerovou redukcí na amin, který spontánně cyklizoval na požadovaný laktam. Takto se podařilo získat několik derivátů požadované struktury. Pokud byl k reakci použit místo azidu odpovídající sekundární amin, byl získán přímo laktam, který se však obtížně dělil od produktu dimerizace výchozího stannanu. V případě že byla dvojná vazba výchozího α,β -nenasyceného esteru aktivovaná další esterovou skupinou, byla jako vedlejší reakce pozorovaná redukce této dvojná vazby, pro kterou byl navržen mechanismus. Derivát azidobenzenu poskytl za těchto podmínek substituovaný chinolin, jehož vznik byl vysvětlen aza-Wittigovou reakcí iminofosforanu vznikajícího při reakci.

Na základě těchto výsledků byla navržena nová syntéza původních laktonů reakcí substituovaných 2-stannylallylalkoholů s 3-jodakrylátem. Reakce byla úspěšně optimalizována a povedlo se i její převedení na „one pot“ uspořádání. Přitom byl pozorován vznik izomerního produktu, o kterém bylo prokázáno, že vzniká izomerizací vzniklého laktonu působením Pd(0) přes π -allylový komplex. V rámci optimalizace bylo provedeno několik kinetických měření a byl sledován vliv O_2 a CO_2 na průběh reakce. Z výsledků vyplynulo, že reakce je katalyzovaná Pd-černí vzniklou rozkladem katalyzátoru. Následné experimenty s komerční Pd-černí to potvrdily. Navíc se Pd-černí dala recyklovat bez výrazné ztráty aktivity. Samotný Pd(PPh₃)₄ překvapivě reakci nekatalyzuje a bylo prokázáno, že je to důsledkem vysoké stability produktu oxidativní adice 3-jodakrylátu. Pro syntézu knihovny laktonů pak bylo připraveno Pd-katalyzovanou hydrostannylací propargylových alkoholů (částečně komerčních, částečně syntetizovaných) množství 2-stannylovaných allylalkoholů. Také tato reakce byla optimalizována s ohledem na výtěžek a regiosektivitu včetně vlivu chránících skupin. Jodakryláty

pak byly připraveny působením NaI/AcOH na propioláty (opět částečně komerční, částečně syntetizované). Následně byla provedena velmi podrobná studie mechanismu Stilleho reakce katalyzované Pd-černí (kinetická měření, zjišťování velikosti částic Pd-černi, zjišťování zda se jedná o heterogenní nebo homogenní katalýzu, vliv aditiv). Z těchto experimentů vyplynulo, Pd-černě je pouze prekurzorem vlastního katalyzátoru, který se pravděpodobně z povrchu kovu uvolňuje oxidativní adicí substrátu. Není jasné, zda je pak reakce katalyzovaná jednotlivými molekulami nebo nanočásticemi Pd. Získané informace hovoří podle autora spíše pro nanočástice.

Následovala aplikace vyvinuté metody na syntézu laktonů, kterých bylo syntetizováno celkem 17, vesměs ve výborných výtěžcích. Úspěšné bylo i „one pot“ uspořádání. Azidy nejsou s touto metodologií kompatibilní, protože dochází k jejich rozkladu za vzniku nitrilů. Z tohoto důvodu není tato metoda použitelná pro přípravu laktamů. Následovalo, spíše orientační, testování Pd-černi při katalýze dalších reakcí. S dobrými výsledky byla katalyzována Stilleho reakce jodakrylátů a elektronově bohatých (hetero)aryljodidů. V přítomnosti LiCl se podařila i reakce aktivovaného bromidu a chloridu. Zdařila se i Heckova reakce 4-nitroiodbenzenu s methylakrylátem a Suzuki-Miyauraumova reakce stejného substrátu s fenylboronovou kyselinou. Obě reakce zjevně vyžadují další optimalizaci, ke které z časových důvodů nedošlo. Další reakce – s allylstannany, Negishiho reakce a Hiyamova reakce byly neúspěšné stejně tak jako pokus o následnou modifikaci připravených laktonů.

Hodně pozornosti bylo věnováno mechanismu následné izomerizace vzniklého laktonu – výměně substituentů na exocyklické dvojně vazbě se substituentem v poloze 5 laktonu. Zde bylo prokázáno, mimo jiné pomocí ^{13}C značení, že reakce probíhá přes π -allylový intermediát jako vratná intramolekulární Tsuji-Trostova alkylace. Homogenní katalýza je v tomto případě mnohem účinnější než Pd-černě. Pokusy o enantioselektivní katalýzu s využitím chirálních ligandů byly neúspěšné.

Krátce byly studovány také vlastnosti připravených látek. Podle předpokladů byly laktamy mnohem stabilnější než odpovídající laktony. Obojí snadno adují nukleofily, exocyklická dvojná vazba je přitom reaktivnější. Testování biologické aktivity připravených látek přineslo vesměs negativní výsledky, pouze několik jich vykazovalo schopnost inhibovat růst bakterií *Staphylococcus aureus*, nejlepší v koncentracích řádově $\mu\text{mol/l}$.

Po formální stránce je práce členěna obvyklým způsobem. Přehledná úvodní část je věnována výskytu a metodám syntézy cílových molekul. Ocenil jsem diskusi Migita-Stilleho reakce, kde jsou podrobně diskutovány jednotlivé kroky včetně katalýzy kovovým palladiem a metody rozlišení homogenní a heterogenní katalýzy. Cíle práce jsou jasně formulovány, část věnovaná výsledkům a jejich diskusi je napsána srozumitelně. Srozumitelnosti prospělo, že jsou zde uvedeny jen hlavní výsledky a podrobné experimentální údaje včetně tabulek výsledků testů biologické aktivity jsou pak uvedeny v experimentální části. Ta je sepsána, jak je zvykem u publikací. Jednotlivé látky jsou uvedeny strukturním vzorcem, případně schématem, autor se přitom důsledně vyhýbá pojmenování jednotlivých látek. Dále uvádím několik formálních pochybení, která však nesnižují jinak vysokou odbornou úroveň předkládané práce.

Str. 18, Schéma 3: Má být TsO ne Ts

Str. 40, Schéma 39: R místo L

Str. 50: Je nevhodně použita šipka pro retrosyntézu

Str. 53, Schéma 49: NH místo NH_2

Str. 63: V Tabulce 8 by bylo vhodné uvést i izomerní složení výchozí látky (100 : 112)

Str. 67, Schéma 69: Místo 98a má být 97a

Str. 73 a 128: Není jasné, proč autor zdůrazňuje, že reakcí opticky inaktivních látek nevznikla látka opticky aktivní.

Str. 81, Schéma 79: Bylo by vhodné uvést $\sigma = xy$ ppm, ne jen xy ppm (vypadá to, že se jedná o množství, ne o chemický posun).

Str. 95, Tabulka 27: Ve schématu je R^2 , v tabulce R

Str. 117, Schéma 109: První šipka pro retrosyntézu je opačně. Stejně str. 137.

Str. 133, Obr. 25: Vzhledem k tomu, že se jedná o výřez spektra, bylo by vhodné uvést přiřazení signálů.

Pro π -allylové ligandy se používá systematicky μ^3 (mí) místo η^3 (éta) (μ je zvykem značit můstkové ligandy).

Jinak velmi dobrou práci poněkud devaluje časté používání výrazů jako purifikace, kompletace molekuly, utilizace, precipitace, neprotektovaný, kanylace, ...

Po odborné stránce se jedná o práci vysoce nadstandardní, která obsahuje obrovské množství experimentální práce. Mgr. Jiřímu Kratochvílovi se podařilo nejenom syntetizovat cílové látky, ale věnoval se podrobně i mechanismům jednotlivých reakcí. Podařilo se mu prokázat, že v jeho případě je Migita-Stilleho reakce katalyzovaná Pd-černí vznikající rozkladem katalyzátoru. Přínosem je zjištění, že se reakce dá katalyzovat i komerční Pd-černí. Uznání zasluží zarputilost a důslednost, se kterou se Mgr. Kratochvíl vyrovnal s těmito mechanistickými studiemi. Kromě vypracování syntézy nenasycených laktonů tak významně přispěl k poznání mechanismu Migita-Stilleho reakce, což považuji za největší přínos této práce.

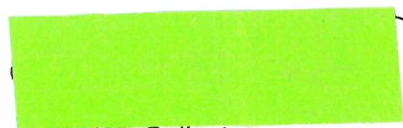
Prosím o zodpovězení těchto dotazů:

Na straně 52 uvádíte, že k hydrostannylaci alkynů dochází dosud neobjasněným mechanismem. Jaké nejasnosti máte na mysli?

Jako nevýhoda přípravy látek pro biologické testování Stilleho reakcí se často uvádí, že stopové množství cínu může zkreslovat výsledky. Bylo toto bráno do úvahy? Byl nějakým způsobem stanoven obsah cínu v cílových látkách?

Na základě předložené práce rád konstatuji, že Mgr. Jiří Kratochvíl splnil požadavky kladené na tento druh prací. Jeho práce je vysoce nadstandardní, což dokazuje i publikace v prestižních *Organic Letters*. Mgr. Jiří Kratochvíl prokázal, že je schopen samostatné vědecké práce a jeho disertační práci proto bez výhrad doporučuji k obhajobě.

V Praze 28. 8. 2015


Prof. Ing. Dalimil Dvořák, CSc.

