

Ústav organické chemie a biochemie

Akademie věd České republiky
Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6

RNDr. Ivo Starý, CSc.

tel. 220 183 315

fax 220 183 133

e-mail stary@uochb.cas.cz

Posudek disertační práce Mgr. Radima Hrdiny

„Příprava axiálně chirálních pyridin-*N*-oxidů a jejich aplikace v organokatalýze“

Předkládaná práce Mgr. Radima Hrdiny s názvem „*Příprava axiálně chirálních pyridin-*N*-oxidů a jejich aplikace v organokatalýze*“ je znamenitá studie, které se zabývá designem, syntézou a využitím nových organokatalyzátorů odvozených od 2-arylpyridinů a 2,2'-bipyridinů.

Téma disertační práce odpovídá nejmodernějším trendům v organické chemii. Organokatalýza se bouřlivě rozvíjí v posledních 10 letech a stala se již rovnoprávným partnerem enzymatické katalýzy a katalýzy s využitím komplexů tranzitních kovů. Celosvětový zájem se soustřeďuje zejména na využití organokatalyzátorů v enantioselektivní katalýze. Ačkoliv lze oprávněně pochybovat, že se organokatalýza uplatní u tak širokého spektra reakcí, jak je tomu v případě katalýzy tranzitními kovy, přináší tato metodika řadu nesporných výhod. Těmi jsou zejména aspekty ekonomické a environmentální. Předkládaná disertační práce přináší originální poznatky v oboru organokatalýzy, které plně snesou mezinárodní srovnání.

Oponent oceňuje šíři odborného zájmu a praktických dovedností autora disertace, neboť výborně zvládnul (a) práci s literárními údaji, (b) originální syntézu axiálně chirálních pyridin-*N*-oxidů, (c) rozštěpení těchto látek na enantiomery a (d) rozsáhlé studium jejich využití v enantioselektivní katalýze (při allylaci aldehydů). Část této studie již byla publikována v recenzovaných mezinárodních časopisech (*Tetrahedron*, *Tetrahedron: Asymmetry* a *Adv. Synth. Catal.*). Lze oprávněně předpokládat, že výsledky disertace budou součástí i dalších publikací.

Použitá metodika je adekvátní, zpracování tématu je rozsáhlé a pečlivé. Autor demonstruje svoji vysokou způsobilost k vědecké práci. Utřídění získaných poznatků, jejich interpretace a následná presentace představují nadprůměrný standart. Oponent nemá sebemenší pochybnosti o věrohodnosti experimentálních dat a vyvozených závěrech. Za hlavní přínos disertační práce považuje oponent zejména následující výsledky:

- (1) Vypracování efektivní a modulární syntézy rozsáhlé série axiálně chirálních pyridin-*N*-oxidů s využitím [2+2+2] heterocyklotrimerizace alkynů a nitrilů za katalýzy komplexu Co(I).
- (2) Nesmírně elegantní dvoustupňovou (!!!) syntézu C₂ symetrických bis(tetrahydroisochinolinů).
- (3) Úspěšnou aplikaci mikrovlňného záření při [2+2+2] heterocyklotrimerizaci alkynů a nitrilů za vzniku derivátů pyridinu.
- (4) Rozštěpení série axiálně chirálních pyridin-*N*-oxidů na enantiomery a určení jejich absolutní konfigurace.
- (5) Úspěšné využití enantiomerně čistých axiálně chirálních pyridin-*N*-oxidů jako organokatalyzátorů při enantioselektivní allylaci aldehydů, při níž byl dosažen >80 % ee.
- (6) Pozorování bezprecedentního rozpouštědlového efektu na enantioselektivní nadbytek při allylaci aldehydů.

Disertační práce má vyhovující formální úroveň. Teoretický úvod (24 stran) je věnovaný [2+2+2] heterocyklotrimerizaci alkynů a nitrilů za vzniku derivátů pyridinu a využití odpovídajících pyridin-*N*-oxidů v organokatalýze. Teoretická část poskytuje nezbytné základní informace. Vlastní výsledky jsou adekvátně popsány v rámci jedné kapitoly (32 stran). V experimentální části (35 stran) jsou experimenty řádně dokumentovány, identita nově připravených látek je dostatečně doložena analytickými údaji. V celé práci jsou literární prameny (51 původních prací a monografií) řádně citovány. Dílo obsahuje jisté množství věcných či jazykových chyb (viz níže).

Připomínky oponenta k předkládané disertační práci jsou následující (bez pořadí důležitosti):

- (1) Jazyková stránka disertace je bohužel v řadě případů těžce poznamenána laboratorním slangem a nevhodnými překlady z angličtiny: *zoxidován* (místo oxidován, např. str. 23), *nulamocný* (místo nulmocný, např. str. 22), *trichlorosilan* (místo trichlorsilan, např. str. 30), *fluor substituent* (místo fluorsubstituent, např. str. 37), *vstup* (místo položka či řádka tabulky, např. str. 36), *methoxy skupina* (místo methoxyskupina, např. str. 40), *kokrystal* a *kokrystalizace* (místo krystal a krystalizace, např. str. 49), *degasovaný* (místo odplyněný, např. str. 68), *aryl jodid* (místo aryljodid, např. str. 68), místo "... připraveny Krauseho modifikací Sonogashirova couplingu ..." lépe "... připraveny Sonogashirovým couplingem modifikovaným dle Krauseho a kol. ..." (str. 43) atd. Bohužel i přístup k interpunkci je značně ledabylý (viz např. chyby na str. 44) stejně tak používání pomlček (viz např. str. 44).
- (2) V disertaci je řada formálních chyb jako například: chybí methylenové jednotky u produktů ve schématu 2.1.9 (str. 14), neúplná věta "Zmíněná allylace ..." (str. 21), citace 27 (str. 22) odkazuje na nerelevantní práci (má být OL **2000**, 2, 3047), chyba v pravém horním vzorci ve schématu 2.2.4 (chybí atom kyslíku, str. 23), chybí/přebývá substituent R v levém dolním vzorci ve schématu 2.2.5 (str. 24), chyba v levém horním vzorci ve schématu 2.2.8 (chybí atom dusíku, str. 25), místo trichlorsilylenolátu má být trichlorsilylenoether (str. 30), místo MPCBA má být MCPBA (str. 41), v textu chybí odkaz na schéma 4.3.2 (str. 49), místo "... Ee bylo určeno ..." má být "... Ee byl určen ..." (tj. enantiomerní nadbytek, tabulka 4.3.1, str. 52), ve schématu 4.4.3 není vyznačeno použití mikrovlnného reaktoru (str. 56) atd. Při prezentování výsledků enantioselektivní katalýzy v textu i v experimentální části je žádoucí systematicky uvádět absolutní konfiguraci produktu (*R*) či (*S*) (je-li známa) spolu s enantiomerním nadbytkem (% ee) a znaménkem optické rotace (je-li známo). Toto se týká zejména odpovídajících tabulek (např. tabulka 4.2.2, str. 47).
- (3) Přehlednosti disertace by prospělo, pokud by autor opustil zbytečně komplikované označení schémat, tabulek a obrázků ve formátu "4.3.1" a

použil prostou vzestupnou řadu 1, 2, 3 ... jak je tomu u většiny článků, přehledných článků a knih.

- (4) V průběhu celé disertace je zmiňován GC výtěžek. Bez jeho definování (použití/nepoužití interního standartu?) jsou uvedené hodnoty zcela bezcenné.

Výše uvedené nepřesnosti či chyby jsou vadou na kráse, nejsou však zásadní. Co je horší, v disertaci jsou některé nedostatky, které by v případě rukopisu zasláního do tisku mohly vést k jeho zamítnutí.

- (5) Při diskusi o absolutní konfiguraci enantiomerů látek **18b**, **18c** je zmíněna korelace CD spekter. Uvedení těchto CD spekter však v disertaci chybí!
- (6) Vyjádření typu "... absolutní konfigurace byla odhadnuta ..." (str. 46, 58) je vědecky velmi neseriózní. Absolutní konfiguraci lze buď s jistotou přiřadit nebo nikoliv. Odbytí problému jednou výše uvedenou větou je nepřijatelné a určení absolutní konfigurace organokatalyzátoru na základě enantioselektivity reakce je nedostatečné a vyžaduje přinejmenším podrobnou diskusi. Co obsahuje tajemný odkaz č. 69?
- (7) V experimentální části autor popisuje rozštěpení racemátů pomocí HPLC na chirální koloně. Ačkoli z popisu experimentů vyplývá, že byly získány vždy oba enantiomery v opticky čistém stavu, hodnota $[\alpha]_D$ je systematicky uváděna jen pro jeden enantiomer (látky **15b**, **15c**, **18b**, **20 f**, **21b**, **21c**). Je nutné uvádět hodnotu optické rotace pro oba enantiomery, neboť se jedná o kontrolu optické čistoty.

Oponent očekává při obhajobě disertační práce odpovědi též na následující otázky:

- (8) Byly studovány bariery racemizace axiálně chirálních pyridin-*N*-oxidů?
- (9) Autor zmiňuje vliv koordinace Co k heteroatomu v průběhu [2+2+2] heterocyklotrimerizace. Jaké závěry z toho vyplývají?

Závěrem konstatuji, že disertační práce předkládaná Mgr. Radimem Hrdinou navzdory připomínce představuje nadprůměrně kvalitní vědecké dílo, a proto ji jednoznačně doporučuji přijmout k obhajobě.

V Praze, 25. listopadu 2007

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'I. Starý', with a stylized flourish at the end.

RNDr. Ivo Starý, CSc.