



## Oponentský posudek disertační práce Mgr. Brůži: Syntéza a využití polysubstituovaných pyranonů

Disertační práce Mgr. Zbyňka Brůži se primárně věnuje studiu přípravy substituovaných pyranonů Tsuji-Trostovou reakcí. Prezentace výsledků a literárních dat je členěna standardním způsobem a disertační práce obsahuje *Úvod* (46 stran), *Experimentální část* (55 stran), *Výsledky a diskuze* (59 stran), *Seznam použitých zkratk, Závěr, Přílohy a Literaturu* v celkovém rozsahu 191 číslovaných stran. Studovaná problematika navazuje na výzkumný záměr pracovní skupiny prof. Milana Poura a cílí na zajímavou problematiku syntézy heterocyklických systémů – pyran-2-onů. Úvodní část je věnována syntetickým postupům vhodným pro přípravu pyran-2-onů, včetně rozboru syntéz některých přírodních látek na bázi pyran-2-onů. Cíle práce jsou jasně a stručně formulovány. Následují výsledky práce, které jsou rozděleny do dvou důležitých částí. V první části je detailně diskutována příprava výchozích látek alkenického typu a příprava pyran-2-onů Migita-Stilleho reakcí. V druhé části jsou diskutovány výsledky allylové substituce, možnost enantioselektivního provedení a pokusy o syntézu nagilaktonu F, včetně kvantově-chemických výpočtů na podporu navrženého mechanismu.

Obdobně jako v případě dalších disertačních prací, lze i v tomto případě považovat diskuzi výsledků za nejdůležitější část disertační práce. Získané výsledky a jejich diskuze jsou logicky uspořádány a svědčí o ucelených znalostech nejen v oblasti chemie heterocyklických sloučenin (pyran-2-onů), ale také v oblasti chemie organokovových sloučenin a reakcí, které jsou katalyzovány přechodnými kovy. Formální úroveň prezentace výsledků je na dobré úrovni. Schémata a sloučeniny jsou přehledně uspořádány a očíslovány. Pro prezentaci výsledků formou tabulek byl zvolen nestandardní typ tabulek, ale i přesto jsou všechny tabulky jasně čitelné a srozumitelné. Na vysoké úrovni jsou aspirantovi jazykové a stylistické dovednosti. Provedení experimentů je srozumitelně popsáno, a proto nemám nejmenší pochyb o jejich reprodukovatelnosti. Ze získaných výsledků bych rád vyzdvihl experimentální práci na Tsuji-Trostově reakci iminu **207a**, která výrazným způsobem rozšiřuje původní práci popsanou Kratochvílem (*Org. Lett.* **2015**) a lze ji považovat za slibný směr budoucího výzkumu. Obdivuhodné je také úsilí věnované rozboru a přípravám výchozích látek pro Migita-Stilleho reakci.

I přesto, že jsem byl při čtení disertační práce spokojen s úrovní prezentace výsledků, nesouhlasím s některými formulacemi, kterou jsou v práci použity, protože nejsou v souladu s exaktním popisem pozorované reaktivity. Jako příklad lze zmínit formulaci na straně 75, kdy byl diol (**Z**)-**107a** připraven ve výtěžku až 84%. Toto tvrzení nepovažuji za šťastné, protože ponechává na čtenářovi, aby spekuloval o průběhu popsané reakce. Také výraz „s malou kontaminací výchozí látkou“ (strana 102) svědčí o nepřesném popsání výsledku reakce. Jsem přesvědčen o tom, že pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie by bylo možné určit přibližné procentuální zastoupení výchozí látky. Na rozdíl od dizertanta nepovažuji mírnou barevnou změnu reakční směsi, během optimalizace reakčních podmínek reakce, za důvod k vyřazení výsledku. Hlavní pozornost je třeba věnovat výtěžku produktu reakce, reakční době, konverzi a v neposlední řadě čistotě izolovaného produktu. Při čtení práce jsem také zjistil, že na straně 64, 85 a 126 jsou nepopsané listy papíru, ale smysl této úpravy mi zůstává neznámý.

Formální úroveň práce je na vysoké úrovni, ale přesto se v disertační práci nacházejí nepřesnosti a překlepy. Zde uvádím jejich stručný přehled:

Strana 20: Předposlední řádek obsahuje chybně použité slovo „potencionálně“.

Strana 21, prostřední odstavec: chybně „*albicans*<sup>17</sup>(linie“, správně „*albicans*<sup>17</sup> (linie“.



Strana 33, schéma 17: chybně „100°C“, správně „100 °C“.

Strana 34, schéma 18: chybně „Br; BuLi; 94 %“, správně „Br; BuLi; 94 %“.

Strana 45, předposlední řádek: chybně „pyran-2-on ů“, správně „pyran-2-onů“.

Strana 47, poslední odstavec: u formulace „kruhu a se stal terminálním uhlíkem“ není jasné co tím autor myslel.

Strana 100, poslední odstavec: chybně „Pro izomeraci bylo jsme použili“, správně „Pro izomeraci jsme použili“.

Strana 102, odstavec c): chybně „Pyran-2-on y“, správně „Pyran-2-ony“

Strana 129, příprava látky **91f**: chybně „-78°C“, správně „-78 °C“

Strana 130, druhý odstavec: chybně „ Po opaření“, správně „Po opaření“

Strana 83, poslední věta je nesrozumitelná.

Závěrem bych rád poznamenal, že název práce, který je uvedený na tvrdém obalu disertační práce se neshoduje s názvem disertační práce. V této fázi lze pouze spekulovat, jestli k chybě došlo během vázání a tisku obalové strany nebo jde o špatně zadaný název práce.

K disertační práci mám tyto otázky:

1. Celá práce využívá Migita-Stilleho reakci jako klíčový krok pro tvorbu výchozích látek. Důvody pro použití Stilleho reakce jsou zřejmě dány snadnou dostupností stannanů. Bylo by možné použít boronové kyseliny, případně boronáty místo stannanů? Boronáty by měli mít nižší toxicitu, vyšší stabilitu a jejich dostupnost by měla být také bezproblémová v případě použití např. Miyaurovy borylace HBpin nebo pinB–Bpin činidlem.

2. Autor uvádí, že v některých případech byla provedena vizualizace TLC destiček pomocí detekčních činidel s následným zahřátím na 300 °C. Jakým způsobem byla měřena tato teplota?

3. Velmi často jsem se setkal s konstatováním, že došlo k vymizení výchozí látky, ale vznik očekávaných produktů nebyl pozorován bez detailnějšího komentáře. Jako příklad lze zmínit reakci ve schématu 72, kdy acetát **1w** reagoval s dimethyl-malonátem v přítomnosti báze a palladiového katalyzátoru, ale vznik nových produktů nebyl zaznamenán. Co se v tomto případě stalo? Byla také provedena reakce se stechiometrickým enolátem připraveným reakcí dimethyl-malonátu s NaH?

Mgr. Zbyněk Brůža je k dnešnímu dni prvoautorem jedné publikace (údaj získaný z databáze Scopus, 20.8. 2019) v časopise Chemistry: A European Journal (IF = 5.16). Dále své výsledky prezentoval na mezinárodních a domácích konferencích (šest sdělení). Celkově považuji disertační práci za zdařilé dílo, a proto ji **doporučuji** k obhajobě.

V Praze dne 20.8. 2019

Doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.