



## Posudek oponenta disertační práce

**Disertant**  
**Pracoviště**

Mgr. Stanislav Opekar  
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR,  
Flemingovo nám. 2, Praha 6

**Disertační práce**

"Nukleofilní zavedení fluorovaných funkčních skupin pomocí organofosforových sloučenin."

**Oponent**  
**Pracoviště**

RNDr. Jan Veselý, Ph.D.  
Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v  
Praze, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2

### Text posudku:

Předložená dizertační práce Mgr. Stanislava Opekara je zaměřena do oblasti chemie organofluorových sloučenin, s důrazem na přípravu a reaktivitu vybraných derivátů fluormethanu: tetraethyl-fluormethylenbisfosfonátu (**39**), diethyl-fluorfenylsulfonilmethylfosfonátu (**43**) a diethyl-fluornitromethylfosfonátu (**100**). První část práce je věnována reaktivitě tetraethyl-fluormethylenbisfosfonátu (**39**), zejména v alkylačních reakcích vedoucím k tvorbě  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -fluormethylenbisfosfonátů (prekurzorů biologicky aktivní  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -fluormethylenbisfosfonových kyseliny, a dále v konjugovaných adicích s terminálními alkeny a alkyny. Zkoumány též byly Pd-katalyzované allylační reakce tetraethyl-fluormethylenbisfosfonátu, ve které fluorovaný bisfosfonát ukázal nižší reaktivita ve srovnání s nefluorovaným bisfosfonátem. V druhé části práce je studována reaktivita diethyl-1-fluor-1-fenylsulfonilmethylfosfonátu (McCarthyho činidla, **43**) vůči různým michaelovským akceptorům. Zatímco nesubstituované terminální alkeny a alkyny za použití katalytického nebo ekvimolárního množství  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  poskytovaly s **43** příslušné adukty **111**, reakce **43** s chalkony v přítomnosti NaH vedla k tvorbě  $\gamma$ -fluor- $\gamma$ -fenylsulfonylenol fosfátů (**113**). Poslední část práce pojednává o přípravě a reaktivitě diethyl-fluornitromethylfosfonátu (**100**). Fosfonát **100**, připravený elektrofilní fluorací **117** Selectfluorem, reakcí s aldehydy poskytuje příslušné 1-fluor-1-nitroalkeny (**123**) a reakcí s michaelovskými akceptory obsahující terminální či  $\beta$ -substituované dvojně vazby poskytuje  $\alpha$ -fluor- $\alpha$ -nitroalkylfosfonáty (**127**).

Téma disertační práce považuji za dobře zvolené a aktuální. Vlastní práce je zpracována na 156 stranách ve formě standardní pro tento typ prací. Úvodní část výstižně a



přehledně shrnuje problematiku přípravy fluorovaných organických látek s důrazem na reaktivitu fluorovaných fosfonátů a derivátů fluormethanu. Cíle jsou jasně formulovány a byly beze zbytku splněny. Část Výsledky a diskuze je dobře čtivá a dostatečně komentuje pracovní postupy. Experimentální část práce je precizní (plně v souladu s publikačními požadavky). Podstatná část práce byla v letech 2011-2014 prezentována v podobě 4 odborných publikací v impaktovaných chemických časopisech (*Org. Biomol. Chem.*, *J. Fluorine Chem.*, *J. Org. Chem.* a *Chemistry – Eur. J.*) Na práci nejvíce oceňuji, že téma je ucelenou prací dané problematiky, která navazuje na nové poznatky z oblasti chemie organofluorových sloučenin, získané nejen na pracovišti školitele. Rád bych již na tomto místě posudku konstatoval, že disertace byla vypracována na velmi dobré vědecké úrovni.

Po formální stránce je disertační práce zpracována velmi dobře, grafický doprovod je adekvátní, text je čtivý a logicky postavený. Drobné překlepy (CZ i EN abstrakt, str. 3-4, diethyl-fluorfenylsulfonylmethylfosfonát, str. 23,  $\text{CHF}_3$  – fluoroform, michaelovský akceptor, aj.) se sice v práci vyskytují, to však nijak nesnižuje kvalitu předkládané práce. Práce obsahuje též některé grafické chyby, např. str. 21, schéma 1.15 – znázorněná struktura 22 neodpovídá Togniho činidlu, str. 52, projekce chinolinového alkaloidu není zdařilá.

Některé systematické chyby či nepřesnosti si zasluhují komentář:

- 1) V textu by se neměly objevovat slovotvorné chyby – germanismus: v celém textu, správně **speciální** nikoliv specielní (z německého speziell).
- 2) Autor se prohřešuje vůči názvosloví: a) zapomíná na použití kurzíva u atomu dusíku, síry, aj. u příslušných derivátů, např. str. 21-22, ***N,N***-dimethyl-***S***-difluormethyl-***S***-fenylsulfoximinium tetrafluoroborát, b) str. 19 **trifluormethansulfonylchlorid** nikoliv trifluormethylsulfonylchlorid, c) **tetrahydridohlitan lithný** nikoliv lithium aluminium hydrid

Výše uvedený seznam formálních nedostatků je pouze informativní a nikoliv úplný.

K dizertaci mám následující otázky:

- 1) V případě studia reaktivity derivátu **39** vůči  $\alpha,\beta$ -nenasyceným sloučeninám byl též proveden experiment s ethyl-propiolátem. V tomto případě došlo ke vzniku *Z*- a *E*-alkenu **104f** v poměru 3:1. Jak si vysvětlujete navýšení vzniku *Z*-izomeru? Byla studována též reakce **39** s interními alkyny? S jakým výsledkem?

- 2) Produkt defosforylace enol fosfátu **115i** hořčíkem v MeOH byl získán v 25% výtěžku, nebyl v reakční směsi detekován vznik alkenů jako vedlejšího produktu? Byl v reakční směsi detekován produkt defosforylace a zároveň desulfonace?
- 3) Není vhodnější použití slovního spojení aza-Henry reakce místo nitro-Mannich reakce na straně 82 (ref. 183)?
- 4) Na straně 88 konstatujete, že alifatické i aromatické aldehydy v HWE reakci s **100** poskytly příslušné olefiny **123** ve vysokých výtěžcích. Mohl byste být konkrétnější jaké další alifatické aldehydy vedle cyklohexankarbaldehydu byly použity? Probíhá olefinační reakce též se stericky náročnými  $\alpha,\alpha$ -disubstituovanými aldehydy? V případě  $\alpha$ -nesubstituovaných aldehydů předpokládám vznik aldolizačních produktů. Prosím o komentář.
- 5) V souvislosti s Vaším konstatováním na str. 89 (cytotoxicita, inhibice telomeráz, aj.), byly Vámi připravené látky podrobeny biologickému testování? S jakým výsledkem?

Závěrem bych rád konstatoval, že předložená disertační práce má velmi dobrou úroveň odbornou i formální, že přináší originální poznatky, které byly již v průběhu studia publikovány. Mohu proto tento posudek uzavřít formálním konstatováním, že disertační práci Mgr. Stanislava Opekara dle §47, odst. 4, zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách doporučuji přijmout k obhajobě.

RNDr. Jan Veselý, Ph.D.