

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Stanislava Opekara s názvem

Nukleofilní zavedení fluorovaných funkčních skupin pomocí organofosforových sloučenin

Cílem práce byla syntéza a využití stavebních bloků obsahujících fluormethylfosfonátové seskupení spolu s další silně elektronakceptorní skupinou zvyšující stabilitu odpovídající α -fluorkarbaniontů.

Úvodní referátová část práce je pojata poměrně značně obecně a je orientována zejména na syntézu fluorovaných sloučenin. Je napsána poměrně čtivě a s minimem pravopisných chyb. Pojednává tak o různých variantách fluorace, v protikladu k běžnému dělení (radikálová fluorace, nukleofilní fluorace, elektrofilní fluorace, fluorované stavební bloky) uvádí zvláště „přímou fluoraci“ elementárním fluorem, i když se podle typu provedení jedná buď o radikálový nebo elektrofilní proces (zmínka o elektrofilní fluoraci systémem $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_3\text{F}$ v práci chybí). Nejzajímavější jsou pasáže pojednávající o elektrofilní fluoraci a stavebních blocích, i když poslední část je významně mířena do oblasti jednonukleotidových stavebních bloků. Lze zde určitě diskutovat o tom, zda fluormalonát a 2-fluoracetoacetát patří mezi deriváty fluormethanu, navíc mi v této souvislosti v práci významně chybí využití fluoracetátu a bromfluoracetátu jako významných stavebních bloků rozvinutých zejména Welchem a Burtonem. Vzhledem k zaměření práce kapitola o biologické aktivitě bis(fosfonátů) příliš nezapadá, i když chápu úmysl disertanta zdůvodnit hydrolytické reakce bis(fosfonátů) syntetizovaných v práci. Teoretická část vhodně uvádí studovanou problematiku, je napsána velmi čtivě a s minimem pravopisných chyb, navíc zahrnuje nejnovější poznatky z oblasti studované problematiky.

V druhé krátké části disertant uvádí jednotlivé cíle práce: jednotlivé cíle jsou zde přehledně deklarovány a specifikovány, uspořádání podle typů elektronakceptorních skupin (fosfonylová, sulfonylová, nitroskupina) je velmi logické.

Část Výsledky a diskuze postupuje podle jednotlivých cílů. První část využívá jako stavebního bloku fluormethylbis(fosfonát), jehož nukleofilní adiční reakce na karbonylovou skupinu a další reakce byly již dříve poměrně pečlivě prozkoumány. Disertant se proto věnoval dvěma dalším dosud nepublikovaným typům reakcí aniontů na bázi bis(fosfonátu), a to nukleofilní substituci halogenalkanů a konjugované adici na sérii α,β -nenasyčené oxosloučeniny. Výsledky této části (optimalizace jednotlivých procedur a přehled použitých substrátů) jsou přehledně prezentovány.

Druhá část je věnována chemii (fenylsulfonyl)fluormethylfosfonátu. Opět se jedná o poměrně dobře známý stavební blok, pro nějž byly popsány jak nukleofilní adiční, tak substituční reakce. Disertant se zde proto zaměřil v analogii k předchozí kapitole zejména na Michaelovu adici na α,β -nenasyčené oxosloučeniny. Výsledky jsou opět zpracovány velmi přehledným způsobem.

Pravděpodobně nejzajímavější a rozhodně nejoriginálnější částí disertační práce je syntéza a použití fluornitromethylbis(fosfonátu), jehož chemie je zcela neznámá. Pilotní experimenty vedly k zajímavým informacím o omezené stabilitě výchozí látky, studované reakce (nukleofilní adice, nukleofilní substituce, konjugovaná adice na α,β -nenasyčené oxosloučeniny) odpovídajícího stabilizovaného aniontu poskytly jednak nové fluornitrosoučeniny s potenciální biologickou aktivitou, jednak zcela nové informace o omezeních a rozsahu studovaného činidla.

Experimentální část je napsána pečlivě a jednotlivé sloučeniny jsou plně charakterizovány. Poměrně neobvyklé je zařazení kapitoly Příprava výchozích látek na závěr Experimentální část, typicky bývá v úvodu.

K disertační práci mám několik otázek:

- Str. 58, Tab. 4.2: Jaké jsou vedlejší produkty při reakcích s nízkými výtěžky (Bu Cl, allylbromid při vyšší teplotě)?
- Str. 66 Tab 4.7: Čím si vysvětlujete značný rozdíl mezi GC a izolovanými výtěžky?
- Str. 79 Schéma 5.4: Byly učiněny snahy zachytit reakční intermediáty nebo jinak potvrdit spekulativní mechanismy?
 - Proč nebyly u stabilních bifunkčních derivátů fluormethanu **38,39,42,43** změřeny experimentální hodnoty pK_a pro porovnání s teoreticky vypočtenými hodnotami?
 - Proč pro nereagující systémy fluornitrofosfonát - alkylhalogenid nebyly učiněny pokusy použít lepší odstupující skupinu (triflát)?
 - Str. 83 Tab. 6.1: Byly analýzy pomocí GC-MS a odpovídající výtěžky kalibrovány?
 - Bylo by vhodné alespoň částečně přiblížit použitou teoretickou metodu pro výpočet pK_a . Byly výpočty prováděny Dr. Ruliškem nebo disertantem?
 - Proč v Tab. 5.2 a 6.5 nejsou jednotlivá činidla a produkty seřazeny podle abecedních indexů (např. **101a**, **101b** atd.)?

Práce je napsána poměrně pečlivě, přesto jsem našel několik drobných chyb: V českém názvosloví neexistují couplingové konstanty, ale interakční konstanty; str. 86 Schéma 6.1: Nesedí stechiometrie reakce, vlevo je jeden atom fluoru, na pravé straně rovnice dva atomy fluoru; str. 82 řádek 16 tvrdí, že byl použit hydrid draselný (exp. 7) v následující tabulce je uveden hydroxid draselný, který údaj je pravdivý; str. 62 Tab. 4.5, 5.2: proč nejsou jednotlivá R specifikována a uvedena ve sloupcích v analogii k Tab. 6.3 a 6.5; V experimentálním popisu jednotlivých látek věty nedávají smysl, např. str. 99 řádek 10: Připraven z ... byl izolován...; ve Schématu 2.7 chybí v poslední rovnici čísla u látek **a-c** a **d**, **e**; str. 34 Schéma 2.9: Znázorněný mechanismus není S_N1' , ale S_Ni ; str. 75 Röntgenová difrakce je nevhodný pojem; a na závěr kuriozní pravopisná chyba na str. 41: nehydrolyzovány, správně nehydrolyzovány.

Tvrzení o pečlivé práci se rozhodně nevztahuje k názvosloví jednotlivých připravených látek. Z mnoha chyb vybírám typické: difosfonová kyselina x bis(fosfonát) (druhé je asi přesnější); v exp. části místo názvů ...benzensulfonyl... má být správně ...phenylsulfonyl...; název lithium aluminium hydrid je v češtině slangový; jód, éther – názvy vhodné pro běžnou mluvu, ale ne pro chemické vyjadřování; str. 16: *N*-perfluoralkylsulfonamidy, správně *N*-perfluoralkansulfonamidy; str. 31: terc. butoxid, správně *tert*-butoxid; v mnoha názvech chybí závorky: fenylsulfonylmethylfosfonát, správně (fenylsulfonyl)methylfosfonát; V mnoha !!! názvech jsou uvedeny nesprávné mezery nebo pomlčky, např. methyl vinyl keton, allyl bromid atd. atd.; nomenklatura derivátů fosforu je nejednotná, většinou je použito správné bis(fosfonát) a diethoxyfosforyl, ale na straně 30 je místo správného tris(fosfonátu) použit název tris(diethylfosfono)-fluormethan, u látek **105** je použit nesprávný název s jednou fosforylovou funkcí v prefixu a druhou v zakončení; str. 115 ... benzensulfinyl... správně ... fenylsulfinyl...; str. 119 ... fluor... fenyl... správně ...fenyl...fluor...

Přes uvedené drobné výhrady je třeba ještě jednou konstatovat, že předložená disertační práce má vysokou kvalitu, obsahuje vysoké množství kvalitní práce, byla napsána velmi pečlivě, přehledně a až na názvosloví s prakticky úplným vyloučením chyb. Disertant zvládl rozsáhlé spektrum analytických i experimentálních technik, prokázal hlubokou znalost teoretické i experimentální organické chemie, syntetizoval více než 45 nových látek a významně přispěl k současnému stavu znalostí o stabilizovaných fluormethylových karbaniontech. Je jen škoda, že práce zůstává na přísně syntetické bázi a nebyly učiněny pokusy studovat stabilitu a NMR spektra připravených fluorkarbaniontů.

Výsledky disertační práce jsou shrnuty ve třech publikovaných pracích v mezinárodních recenzovaných časopisech s vysokými impaktními faktory. Disertant tak jednoznačně splnil cíle vytčené v disertační práci.

Z výše uvedených důvodů bezvýhradně **d o p o r u ě j i** přijmout disertační práci Mgr. Stanislava Opekara k obhajobě jako podklad pro získání vědecké hodnosti **Ph.D.**

V Praze 13.2.2014



Doc. Ing. Jaroslav Kvíčala, CSc.