

Předložená práce se zabývá zajímavou a moderní problematikou. Práce je členěna do jednotlivých kapitol podle klasického schématu. Po úvodní části je velmi rozsáhlá část věnována současnému stavu problematiky (31 stran). Je však třeba konstatovat, že je uspořádána velmi vhodně a že vede čtenáře celou problematikou od jednodušších přeměn a principů ke složitějším transformacím. Poté následuje formulace cílů práce. Tedy teprve v této kapitole 3 se oponent dovídá, co bylo úkolem doktoranda. Dal bych přednost uvedení této kapitoly již dříve, např. již před literární část.

Následná kapitola Výsledky a diskuze je zpracována velmi přehledně a graficky dobře uspořádána. Kapitola uvádí čitatele do vlastní řešené problematiky a popisuje schematicky vlastní zkoumanou reakci a uvádí syntetické postupy pro přípravu výchozích sloučenin – fenyly-substituovaných konjugovaných α,β -nenasycených aldehydů Wittigovou reakcí. Rovněž rozebírá cesty k přípravě substituovaných 2-halogenethyl malonových esterů. Dále rozvíjí informace o optimalizaci průběhu reakce s využitím Hayashiho katalyzátoru na bázi 2-(difenylyl,trimethylsilyloxymethyl)pyrrolidinu. Výsledky reakcí uvádí uchazeč sestavené do tabulek, kde lze jednoduše vyčíst vliv rozpouštědla, typu použité báze a teploty reakce na výsledek reakcí. Vzhledem k tomu, že produkt sledované reakce je nestabilní, řeší identifikaci produktu s aldehydicou skupinou a jeho stereochemii po vtipné redukci na stabilní alkohol. V návaznosti na tyto zkušenosti se doktorand pustil do vyhodnocování působení různě 2-substituovaných pyrrolidinových katalyzátorů na výtěžek a enantioselektivitu reakce. Tam se ukázalo, že první zvolený Hayashiho katalyzátor poskytuje v tomto ohledu nejlepší výsledky.

S těmito výsledky se doktorand nespokojil a svůj výzkum rozvíjí směrem k odhalení rozsahu možné aplikace zkoumané reakce. Zaměřil se na sledování vlivu para- a ortho-substituentů na cinnamaldehydu. Zklamání přináší reakce na alifatických aldehydech, kde testovaná reakce nepřináší žádné výsledky. Další zaměření autora vede ke studiu vlivu esterově vázaného alkylu na molekule malonátu. Tam se ukazuje, že stericky náročnější diisopropyl derivát poskytuje produkt s vyšší enantioselektivitou, i když s poněkud nižším výtěžkem. Řešitel napadlo rovněž vysledovat vliv přítomné odstupující skupiny na výsledky reakce. Co ještě zbývalo k podrobnějšímu vyzkoumání reakce? Byla to obměna substituovaného malonátu za derivát kyseliny meldrumové. Tam doktorand věnoval čas syntéze potřebně substituovaných derivátů, avšak zjistil, že s takovými substráty reakce neprobíhá a proto se vrací k struktuře blízké malonátu, použije substituovaný β -diketon a následně β -ketoester. Při testování pokračuje dalším výběrem látek s kyselým vodíkovým atomem zavedením do molekuly s irné akceptorní skupiny a také nitroskupinu. Tam se reakce daří s vysokými výtěžky a vysokým *ee*. Problémy činí vypěstování sloučenin v krystalickém stavu pro rengenostрукturní analýzu a získání informací o absolutní konfiguraci. To se mu podaří až u amidů s (*S*)-1-fenylethylaminem po předchozí transformaci produktů s hydroxylovou skupinou na kyselinu.

Po ukončení této kapitoly řeší doktorand rozšíření výzkumu směrem k syntéze cyklohexankarbaldehydům, tedy reakce vedoucí k šestičlennému kruhu. Tam uspěl při reakcích ω -halogenitrobutanů. Reakce tam byla sledována z hlediska mechanismu pomocí hmotnostní spektrometrie, NMR a kvantově chemických výpočtů. Rozboru výsledků se však autor věnuje jen velmi povrchně.

Závěrečnou částí práce v této kapitole je prozkoumání již zmíněné reakce na heterocyklických systémech, kde místo malonátového fragmentu používá sekundární aminy nesoucí halogen. Reakce byly provedeny za přítomnosti báze. Opět se zde zkoumají optimální podmínky pro realizaci reakce (odstupující skupina, použitá báze, rozpouštědlo) při použití osvědčeného Hayashiho katalyzátoru. Nicméně zde se úspěchy nedostavily. Proto se změnil substrát na N-substituovaný propargylamin, ale ani zde nedošlo k očekávané přeměně. Úspěch se dostavil až v chlorovaných rozpouštědlech při použití DMPA.

V celé části diskuse se však autor jen velmi málo věnuje problémům syntézy a zejména strukturální analýzy. Postrádám tam alespoň základní informace o způsobu identifikace syntetizovaných sloučenin a o problémech při jednotlivých experimentech a jejich řešení. Na druhé straně tabelární zpracování výsledků a jejich vyhodnocení je na vysoké úrovni.

Práce se psána stylisticky velmi dobře, vhodně uspořádaná, bez překlepů a se vzornou grafickou úpravou až na zavádění některých nových počestěných slov např. látky byly...referencovány.....

Práce je velmi obsažná a obsahuje velké množství experimentů, což je třeba ocenit. Navíc experimenty jsou řádně vyhodnoceny a inspirují k dalšímu pokračování výzkumu.

Nicméně nerozumím např. výsledkům v Tabulce 4 a event. dalších, co je „Výtěžek^[a]“ s vysvětlením „[a] izolovaný výtěžek“. Je to výtěžek nestabilního aldehydu či alkoholu? A jak se dařilo vlastně u těchto nestabilních aldehydických produktů měřit specifickou rotaci uváděnou v Experimentální části?

Produkty jsou řádně identifikovány a charakterizovány potřebnými metodami analýzy v experimentální části.

Otázky k odpovězení:

- Při přípravě výchozích α,β -nenasycených aldehydů se zmiňuje autor o obtížnosti dělení vzniklých *E* a *Z* isomerů, ale neuvádí, jak se mu to nakonec podařilo.
- Nezdá se mně, že by se měl přesmyk z látky **36** na **37** nazývat tautomerním přesmykem, protože nenaplnuje obsah pojmu tautomerie.
- V práci se jen okrajově zmiňuje o možnosti přípravy některých substituovaných nenasycených aldehydů neobvyklou reakcí z vinylacetátu. Stálo by za to ji objasnit.
- Několikrát opakující se pojem „kyselé protony“ (např. str. 17 a další) zde není správně použitý. I když proton je jistě kyselý, zde autor měl na mysli ale vodíkový atom.
- Za vysvětlení by stálo zdůvodnit, proč substituovaný pyrrolidinový katalyzátor reaguje netypicky na karbonylovém uhlíku a ne na β -uhlíku α,β -nenasycených aldehydů, když žádný takový meziprodukt nebyl izolován.
- Vysvětlení si žádá, proč byla např. u látky **328f**, která je izolována jako směs diastereomerů, měřena specifická otáčivost a co z toho doktorand chce vyčíst.
- V tabulkách výsledků jsem si všimnul, že čas reakce je popisován jen velmi hrubě ve dnech. Co k tomu vedlo? Reakce skutečně probíhala tak pomalu, že nemělo smysl provádět analýzu častěji?
- Odstavec popisující charakter struktury na Obr. 6, str. 25 je podivně formulován a zasluhuje úpravu.
- Název sloučeniny **323** není pravděpodobně správný.
- Co jsou karbacyklické sloučeniny?
- Bylo by vhodné vysvětlit a popsat podíl doktoranda na prezentovaných publikacích a oddělit ty, které se zpracovávanou problematikou nesoúvisí.

Celkově práci však hodnotím jako velmi dobrou přinášející nové zajímavé výsledky, které jsou přehledně a bez chyb vhodně uspořádány, nicméně mnohdy chybí buď v diskusní či experimentální části upřesnění jistých informací.

Práci však doporučuji k obhajobě a po úspěšném obhájení doporučuji kandidátovi udělení vědeckého titulu Ph.D.

V Brně, 22.2.2015



Prof. RNDr. Milan Potáček, CSc.
pověřený oponent