

Posudek oponenta na doktorskou dizertační práci Ing. Evy Babjakové nazvané
„Studium mechanismu vzniku derivátů isochroman-1-onu při reakci acylchloridů
s benzylmagnesium halogenidy a případné využití této reakce pro syntézu bioaktivních látek“

Ing. Eva Babjaková předložila svou doktorskou dizertační práci shora uvedeného názvu jako komentář a podrobnější diskusi výsledků své badatelské činnosti, které doposud publikovala ve dvou původních vědeckých sděleních a ve formě tří Strukturních reportů v Acta Crystallografica, Section E, a které jako přílohy jsou nedílnou součástí dizertace. Vzhledem k tomu, že tyto prošly řádným recenzním řízením, nebudu k nim vyjadřovat své podrobné stanovisko. Kromě toho doktorandka publikovala několik dalších původních vědeckých sdělení, která však s tematikou dizertace přímo nesouvisejí, ale dále dokumentují způsobilost uchazečky k samostatné vědecké práci.

Jak vyplývá z obsáhlého názvu dizertační práce, uchazečka si stanovila dva hlavní cíle. Prvním je objasnit mechanismus tituliní reakce, druhým pak vyzkoumat, zda vůbec a případně za jakých podmínek je možné využít tituliní reakci k syntéze biologicky aktivních látek, zejména derivátů isochroman-1-onu.

Mým úkolem jako oponenta této práce je posoudit, zda a jak doktorandka oba cíle naplnila. Pokud bych byl striktně rigorózní a vyšel ze závěrů dizertace, musel bych odpovědět, že uchazečka stanovené cíle nenaplnila a vzhledem k mým připomínkám a dotazům dále bych musel doporučit dizertaci k doplnění a přepracování. V široce diskutovaných závěrech, založených na základě celé řadě provedených experimentů, týkajících se mechanismu tvorby produktů a hypotetických meziproduktů vznikajících při tituliní reakci, mi mimo jiné chybějí taková klíčová slova jako „krok určující rychlost reakce“ a „struktura tranzitního stavu/ komplexu“. Konkrétní jednoduchý příklad toho, o čem píši, lze najít v učebnicích organické chemie pod heslem „mechanismus S_N1 “. Pokud by v názvu a cílech práce, jakož i v jejích kapitolách bylo místo „studium mechanismu ...“ uvedeno „studium dílčích/ elementárních reakcí ...“, tak by tato moje zásadní připomínka nebyla.

Rovněž jsem nenašel explicitní závěr k tomu, zda vůbec a případně za jakých podmínek je možné využít tituliní reakci k syntéze prekurzorů biologicky aktivních látek isochromanového typu v synteticky významném výtěžku. Očekávám, že jasnou a stručnou explicitní odpověď obdržím při obhajobě.

Na druhé straně ale musím vzít v potaz skutečnost, že téma dizertace je velmi složité. Zejména tím, že selektivita tituliní reakce je velmi nízká, poskytuje velmi rozsáhlé množství produktů (odhad jejich zastoupení jsem ale v práci nenašel), cílený derivát isochromanu vzniká v synteticky nevýznamných výtěžcích v „guláších“ dalších produktů. Hnací silou celého snažení asi bylo propracovat podmínky pro přípravu atypického produktu tituliní reakce s isochromanovým skeletem v synteticky významném výtěžku, protože právě taková struktura zajímá řešitelské pracoviště.

Metody zvolené a aplikované ke studiu celé problematiky pokládám za adekvátní s výhradami uvedenými dále.

K předložené práci mám připomínky, výhrady a dotazy, z nichž uvádím tyto:

1. Celá řada obrázků a schémat, zejména těch obsahově bohatších, není ve standardní velikosti (= malá až velmi drobná, k jejich studiu mi nestačily brýle a musel jsem používat lupu);
2. Na str. 18 autorka z ničeho nic uvádí, že látka 22 je sekundární metabolit, což je správně. Předchozí a následně uváděné sloučeniny v Kapitole 2.1. nejsou sekundární metabolity? Jaký je vlastně rozdíl mezi primárním a sekundárním metabolitem, konkrétně v rostlinách?
3. Co to je za reagent HFIP (str. 29), deklarovaný v 10. Seznam zkratk jako hexafluorisopropyl?
4. Některé zkratky nejsou uvedeny v 10. Seznam zkratk – např. DEE (s. 34), TEA (s. 52).

5. Pojem stechiometrický poměr (s. 51) a veličina x_i (Obr. 5, s. 52) patří k sobě?
6. Struktura uvedená v Obrázku 10 není isochromanon;
7. Ve větě str.69/70 „... využít...uhlíku do struktury isochromanonu se nepodařilo.“ chybí čárka, čímž věta nedává smysl. Proč se to nepodařilo? Proč nebyla řádně prostudována reakce použitých Grg. reagentů s neznámým acetylchloridem (všechny ostatní použité acylchloridy obsahovaly objemný alkyl) a co benzoylchlorid? Proč nebyl použit? Výsledek reakce by poskytl řadu odpovědí.
8. V čem je dle názoru doktorandky jedinečnost nebo spíš zvláštnost v reaktivitě benzylových Grg. reagentů např. ve srovnání s alkyl- či aryllovými obdobami? A co vinylová nebo jiná (hetero)arylmethylová analoga?
9. Když se pořádně podíváte na v pořadí druhou strukturu ve Schématu 37/ s. 43, nenapadne Vás úloha hořčíku v Grg. reagentu jako Lewisovy kyseliny a průběhu celého procesu jako S_EAr , tj. Friedlovy-Craftsovy acylace? Pak by veškeré teorie o přesmycích vzaly za své (zpravidla nejjednodušší vysvětlení bývá to správné). Šestičlenný tranzitní stav je velmi pravděpodobný. Co katalýza reakce bezvodým magnesium jodidem? Co kdyby se místo Grg. reagentu použil jiný organokov (Zn, Cd)? Jsou snadno připravitelné.
Aktivace strukturního fragmentu $-CH_2(C=O)-$ hořčíkem z Grg. reagentu nebo hořečnatého halogenidu pro enolizaci (zvýšení kyselosti $CH_2C=O$)? O tom jste nepřemýšlela?
10. A co změnit teplotní závislost rychlostní konstanty titulní reakce pro její provedení jako pseudoprvého řádu pro první i druhý reagent a vyhodnocení naměřených dat s využitím Eyringovy rovnice?
Získané hodnoty aktivační enthalpie a zejm. entropie aktivace by zřejmě potvrdily vysokou uspořádanost aktivovaného komplexu/ tranzitního stavu (tj. cyklický) – viz např.
https://www.researchgate.net/publication/255995389_KINETIC-STUDY_OF_THE_CYCLIZATION_OF_2-3-PHENYLTHIOUREIDOBENZONITRILE_TO_3-PHENYL-4-IMINO-1234-TETRAHYDROQUINAZOLINE-2-THIONE nebo
https://www.researchgate.net/publication/255995479_KINETICS_OF_CYCLIZATION_OF_N-SUBSTITUTED_1-2-NITROPHENYL-GUANIDINES_AND_MECHANISM_OF_THE_CYCLIZATION_REACTIONS
11. Žádám řádně vysvětlit poslední reakční krok ve Schématu 47/ s.66, resp. ve Schématu 51/ s. 74 a podrobně okomentovat Schéma 52/ s. 75.
12. Jak si autorka vysvětluje skutečnost vysoké stability 1,3-dioxoformy sloučenin 41 v pevné fázi i v roztoku (jaké typy solventu byly studovány?) – str. 78. Já bych předpokládal vysoký obsah enolu s H-vazbou.

Přes výše uvedené připomínky, které v žádném případě nesnižují obsah a rozsah vykonané práce, kde jako nejzdařilejší pokládám výsledky studie o konformačním dimorfismu isochromanonů v tuhé fázi (Publikace I), z hlediska organické syntézy pak Publikaci II, jsem přesvědčen, že předložená dizertační práce svým obsahem i rozsahem zcela splňuje požadavky dané zákonem a souvisejícími právními předpisy. Proto doporučuji její předložení k obhajobě a v případě úspěšné obhajoby pak udělení Ing. Evě Babjakové akademického titulu Ph. D. (philosophiae doctor).