



ÚOCHB AV
IOCB PRAGUE

Ústav organické chemie a biochemie
Akademie věd České republiky, v. v. i.
Institute of Organic Chemistry and Biochemistry
of the Czech Academy of Sciences



V Praze, 1. září 2020

Posudek doktorské disertační práce „Syntéza a supramolekulární chování multitopických ligandů na bázi kubanu“ vypracované Ing. Kristýnou Jelínkovou

Ing. Kristýna Jelínková vypracovala disertační práci zabývající se syntézou multitopických ligandů odvozených od substituovaných adamantanů, kubanů a spiro[3.3]heptanu a jejich následnému supramolekulárnímu chování v přítomnosti většinou makrocyclických hostitelských molekul.

Z formálního hlediska je práce členěna obvyklým způsobem. Po úvodu, který obsahuje letmé nastínění studované tematiky (2 stránky) následuje teoretická část (22 stran) seznamující čtenáře jak s vlastnostmi používaných makrocyclů (cyclodextriny a cucurbit[*n*]urily), tak s klecovými uhlovodíky (substituované bicyklo[2.2.2]oktany, adamantany, diamantany, etc.) jejichž interakce s danými makrocycli byly již dříve studovány. Součástí této sekce je i krátká kapitola zabývající se přípravou substituovaných kubanů. Dále následuje vytyčení jednotlivých dílčích cílů disertační práce (1 stránka). Klíčovou částí jsou pak výsledky a diskuze (78 stran), které jsou děleny na podkapitoly, ve kterých se autorka nejprve zabývá syntézou jednotlivých ligandů, následuje popis jejich supramolekulárního chování v přítomnosti vybraných makrocyclů (systémy jsou nejčastěji studovány pomocí ¹H NMR spektroskopie, hmotnostní spektrometrie a izotermální titrační kalorimetrie) a každá kapitola je ukončena shrnutím. Zde oceňuji autorčinu zručnost při syntéze napnutých kubanových skeletů a dále pak pečlivé provedení jednotlivých titračních experimentů. Následuje experimentální část (22 stran), závěr (4 strany) a seznam použité literatury.

Práce je sepsaná stručně a přehledně. Část výsledků byla již publikována ve čtyřech odborných časopisech (*Organic Letters*, *Israel Journal of Chemistry*, *New Journal of Chemistry* a *ChemPhysChem*). Autorka je prvním autorem na dvou z těchto publikací a na jedné další práci, která byla odeslána do redakce.

K jednotlivým kapitolám mám následující formální i faktické připomínky a dotazy:

- 1) *Reference*: (a) Teoretická část obsahuje několik poměrně dlouhých pasáží, které by bylo záhodno opatřit citacemi, popř. křížovými odkazy (např. strana 15 – poslední odstavec, strana 17 – druhý odstavec odspodu, strana 19 – druhý odstavec, strana 24 – dva poslední odstavce, strana 29 – popis obrázku 11 – jedná se o originální tvorbu autorky, anebo je grafika převzata z literatury?)
(b) Je ustáleným pravidlem, že se citace (stejně jako čísla látek) v textu číslují ve vzestupném pořadí. Proto je dosti překvapující, když se náhle mezi dvě čísla vmezeří jiné, které tam svou hodnotou nezapadá (str. 22, druhý odstavec – ref. 21, 61, 62, 22; str. 25, druhý odstavec shora – ref. 41, 55, 42; str. 26 nahoře – ref. 42, 49, 43; str. 27 nahoře – ref. 43, 47, 44; str. 28 poslední odstavec – 48, 79, 49; str. 39 první odstavec – 72, 89, 73; atp.). Proč tomu tak je?
- 2) *Překlepy*: Ačkoliv je práce psána česky, vyskytuje se v ní až překvapivě mnoho překlepů. Zde je několik příkladů: str. 17, první odstavec – CBn.⁴⁹ (zde pravděpodobně chybí čárka mezi číslicemi 4 a 9); str. 17, poslední řádek – vz nik; str. 49, první odstavec – vychází z 1,3-dibrom-2,2-dibrommethylpropan (správně „1,3-dibrom-2,2-dibrommethylpropanu“); str. 94, šestý řádek odspodu – hodnoty K (správně „hodnoty K“); str. 95, poslední odstavec – vzhledem faktu (správně „vzhledem k faktu“); str. 103, pátý řádek odspodu – vytěsňen makorcyclkem; str. 111 – vzniku komplexu komplexu; str. 113, třetí odstavec – Propylený ligand (správně „Propylenový ligand“); str. 131 – „1;26 (um, 6H); 1;74 (m, 2H)“ (místo středníků mají být čárky); str. 134 – Látka 23c byla připraven (správně „připravena“); str. 145 – glkolurilový hexamer; str. 153 – J. Our. Chem. (správně „J. Org. Chem.“).

Překvapivě mnoho problémů pak činilo slovo „adamantan“ a jeho odvozeniny: str. 66, první odstavec – 3,5-dimethyladamantanu; str. 75, první odstavec – tyto adamatanové; str. 75, první odstavec – adamatanové klece; str. 77, třetí řádek shora – adamatanovou klecí; str. 98 – adamanových substituentů.

Opakující se chybou je i zápis „DMSO- d_6 “, kde číslice 6 již nemá být kurzívou.

- 3) Klecové uhlovodíky (str. 21) jsou v textu definovány jako látky sestávající ze tří a více cyklů. Kolik cyklů mají bicyklo[$n.n$]alkany, které jsou ve stejném odstavci mezi tyto látky řazeny?
- 4) Syntézy některých z prezentovaných ligandů jsou bezesporu časově náročné. Zvažovala autorka použití výpočetních metod, které by napomohly vytipovat ideální strukturní motivy, které by zaručovaly vysoké hodnoty asociačních konstant s jednotlivými makrocycly?
- 5) První číslovanou látkou v sekci Výsledky a diskuze (str. 39) je derivát **4**. Proč mu nenáleží číslo **1**? Struktury označené **1** – **3** jsou zobrazeny pouze ve schématu 4 a nejsou nikde jinde diskutovány. Jaký smysl má tedy jejich číslování?
- 6) Běžně používanou praxí je číslování látek vzestupně v pořadí tak, jak se vyskytují v textu. Není mi proto jasné, proč v textu nalezneme pouze **4**, **8**, **9**, etc.
- 7) Syntéza vysoce napnutého kubanového skeletu (str. 40) je zdoluhavý proces jehož klíčovou součástí je Favorského přesmyk, který většinou poskytuje kýženou látku v uspokojivém (cca 40 %), nikoliv však excelentním výtěžku. Následující esterifikací je získán příslušný dimethyl ester pouze v 50 %. Co se stalo se zbylým materiálem?
- 8) Kubanová klec je sice extrémně napnutá (cca 166 kcal/mol pro výchozí uhlovodík), avšak také pozoruhodně stabilní. Mnohé deriváty lze sublimovat za poměrně vysokých teplot (cca 150 °C) a za vhodně zvolených podmínek lze kubanový skelet i halogenovat. Jaký mechanismus rozkladu předpokládá autorka v průběhu methylace za použití MeI (str. 42)?
- 9) Proč se při přípravě kvarterních solí odvozených od **12** (str. 42) nezvažovalo použití reaktivnějších methylačních činidel jako methyl triflátu či trimethyloxonia?
- 10) Proč nebyla titrace ligandu **14**, který obsahoval více než 50 % neidentifikovatelných nečistot, zopakována na čisté látce?
- 11) Číslování látek není konzistentní. Poslední číslovanou strukturou v kapitole 5.4 je látka **14**, zatímco první v následující kapitole 6 (resp. 6.1) je až **24**. Látky **15** – **23** se pak vyskytují až v další kapitole 7.
- 12) Diamantan je sice zobrazen na obrázku 21, ale v popisku ani textu není zmíněn.
- 13) Která struktura zobrazená na obrázku 29 odpovídá majoritní, a která minoritní formě komplexu **21b**@ β -CD?
- 14) Proč se u látek **23a**, **23b** a **23c** zobrazených ve schématu 14 liší pozice kladných nábojů? Neměl by být jejich zápis sjednocen?
- 15) Čím si autorka vysvětluje rozdíl v teoretické (867,4) a experimentální (876,4) hodnotě m/z pro komplex **23a**@CB7 (str. 91, tabulka 7)?
- 16) Proč není v práci uveden strukturní vzorek glykolurilového hexameru GLY6 a alespoň rámcové hodnoty asociačních konstant studovaných komplexů?
- 17) Pravděpodobně by bylo vhodnější používat označení „NMR spektrometr“ namísto „magnet“ (str. 110).
- 18) Makrocyclické sloučeniny použité v této práci byly pořízeny z komerčních zdrojů (str. 117). Minimálně CB n jsou dostupné jako hydráty (v některých případech obsahují i HCl). Jakým způsobem byla stanovena přesná molekulární hmotnost těchto látek, resp. koncentrace jednotlivých zásobních roztoků používaných pro titrace?
- 19) Systematické názvy látek v experimentální části by měly začínat velkým písmenem.
- 20) Některé experimentální postupy jsou popsány velmi vágně – např. str. 122 „Reakční směs byla vytřepána mezi 10% NaHCO₃ a CH₂Cl₂.“ Kolikrát? Jakým množstvím? Podobně je tomu i u popisu přípravy látky **16**, **17a**, atp.
- 21) Vysoká symetrie derivátu **12** dává očekávat čtyři neekvivalentní resonance v ¹³C NMR spektru (str. 122). Jak si autorka vysvětluje přítomnost sedmi signálů?
- 22) Infračervená spektra jsou jednou vypisována v sestupném, jindy zase vzestupném pořadí. Je vhodné zvolit jednu formu a tu pak dále v celém textu dodržovat.
- 23) Jakému typu vibrací odpovídají pásy v rozmezí cca 1900 – 2400 cm⁻¹ v infračerveném spektru látky **22b** (str. 132)?
- 24) Teoretická hodnota elementární analýzy pro látku **23a** se od experimentální liší o 13 % pro uhlík.



ÚOCHB AV
IOCB PRAGUE

Ústav organické chemie a biochemie
Akademie věd České republiky, v. v. i.
Institute of Organic Chemistry and Biochemistry
of the Czech Academy of Sciences



V Praze, 1. září 2020

- 25) Publikace autorů Voskuhl *et al.* s názvem „Nanodiamonds in sugar rings: an experimental and theoretical investigation of cyclodextrin–nanodiamond inclusion complexes“ (str. 153, citace 87) se v časopise *Organic and Biomolecular Chemistry* nenachází na stránkách 4473-4628, ale 4524-4530.

Přes uvedené připomínky musím závěrem konstatovat, že předložená disertační práce obsahuje dostatečné množství originálních výsledků, které jsou přehledně a logicky prezentovány. Autorka při řešení prokázala své tvůrčí schopnosti a disertační práce splňuje všechny požadavky nutné pro její obhajobu. Tuto práci tedy **doporučuji** přijmout jako podklad k dalšímu řízení a po její obhajobě k udělení titulu Ph.D.

Mgr. Jiří Kaleta, Ph.D.
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR