



POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor práce: Mgr. Vojtěch Dočekal

Pracoviště: Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, katedra Organické chemie

Název práce: Vývoj katalytických systémů vhodných pro enantiosektivní přípravu heterocyklických sloučenin

Oponent: doc. RNDr. Jiří Pospíšil, Ph.D.

Oponentovo pracoviště: Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta, katedra Chemické biologie

Kontaktní e-mail: j.pospisil@upol.cz

Doktorská práce Mgr. Vojtěcha Dočekala je zaměřena na vývoj nových syntetických metod vhodných zejména k přípravě polyheterocyklických molekul. Hlavní důraz pak klade na vývoj nových organokatalytických reakcí, jež by umožňovali přípravu takovýchto látek pomocí organokaskádových reakcí.

Téma této disertační práce je pak v souladu se zaměřením výzkumné skupiny doc. Veselého, jenž se zaměřuje na vývoj nových organokatalytických reakcí. Jednotlivé cíle projektu jsou diskutovány v příslušné kapitole a lze je shrnout do dvou hlavních bodů (1) vývoj a studium metod vhodných pro enantiosektivní přípravu sirných heterocyklických sloučenin a (2) využití enantioselektivních reakcí organokaskádového typu pro přípravu (spiro)cyklických látek.

Celkově je práce napsána na 248 stranách a logicky dělena na 8 kapitol s využitím standardního členění. Teoretická část je zpracována velice stručně, celkem výstižně, s hlavním důrazem na jednotlivé hlavní typy organokatalytických reakcí. Zejména bych vyzvedl diskuzi ohledně taxonomie pojmu „kaskádové reakce“ (zde mi předkladatel sebral jednu z otázek), kdy předkladatel jasně definuje, ke kterému výkladu tohoto pojmu se kloní. Jediné, co by se dalo předkládané práci vytknout je, že v některých případech dochází k přílišnému zjednodušení některých tranzitních stavů a konformací (např. TSI ve schématu 12 – všechny vazby stejně dlouhé a značky jednotlivých atomů se stejnou velikostí, i když část (iminová) by měla být v pozadí za rovinou dionu). Ty jsou pak spíše 2D než 3D a znesnadňují „čitelnost“ faciální selektivity reakcí.



V některých případech by také popisy důvodů selektivit pozorovaných u diskutovaných reakcí mohly být přesnější (např. str. 23 nahoře - *...který je v dynamické rovnováze s anti-izomerem díky konfigurační nestabilitě 50...* - jde o *syn/anti* rovnováhu při které potenciálně obě stereogenní centra mohou podléhat konfigurační nestabilitě – mělo by být popsáno přesně na kterém centru dochází k předpokládané epimerizaci). Dále by bylo vhodné umístit jména připravených přírodních látek přímo do jednotlivých schémat (např. Schéma 15, látka 57).

Část Výsledky a diskuse je psána stručnou a výstižnou formou a obsahuje většinu informací, jež jsou nezbytné k pochopení jednotlivých. U jednotlivých optimalizačních tabulek bych si ale představil, že autor ukáže u optimalizovaných podmínek i vliv množství organokatalyzátoru na průběh reakce z pohledu reakčního času, konverze, a enantioselektivity. Mechanismy studovaných kaskádových reakcí jsou pak navrženy v analogii s dosud publikovanými pracemi v oboru a potvrzeny pomocí DFT kalkulací (ve spolupráci). Vyvinuté metody jsou následně aplikovány na přípravu potenciálně biologicky aktivních látek se zajímavou spirocyklickou strukturou, heterocyklů obsahujících atom síry, anebo cyklopropanových derivátů.

Experimentální část působí konzistentně a mnou kontrolované spektrální charakteristiky pro jednotlivé látky odpovídali navrženým strukturám. Reakční protokoly jsou zapsány v obvyklém stylu pro organickou syntézu, a tedy by měly být lehce reprodukovatelné.

Celkově množství shrnutých výsledků (plus 4 prvoautorské publikace) jasně ukazuje, že autor pracoval na svém cíli s opravdovým nasazením. Práce obsahuje cenné a originální výsledky použitelné pro další výzkum a poskytuje pěkné zázemí pro další rozvoj organokaskádových reakcí. Některé z výsledků byly publikovány ve dvou impaktovaných časopisech. Autor nepochybně prokázal svou tvůrčí kompetenci v oblasti organické syntézy.

Z těchto důvodů doporučuji předloženou práci k obhajobě.

Otázky a náměty do diskuze:

1. Při izolaci produktů pomocí filtrace/izolace pomocí chromatografických metod (např. Schéma 41) je vždy uveden *ee* pro izolované látky. Jaký byl *ee* pro látku, jež zůstala



- v reakční směsi po filtraci (v roztoku)? Pakliže byl měřen, vysvětlíte pozorovaný rozdíl. Pokud nebyl měřen – předpokládejme, že zfiltrovaný produkt by měl 95% *ee*, ale produkt ve filtrátu by měl cca. 30% *ee*. Jak byste tento hypotetický rozdíl vysvětlil?
2. Tabulka 2 a předcházející text: v případě použití aromatických bází docházelo ke zvýšení diastereoselektivity popisované transformace – proč? Lze navrhnou nějaký tranzitní stav/důvod zohledňující toto pozorování, který by byl v souladu s navrženým mechanismem (kap. 4.2.1.4).
 - a. Šlo by navrhnou systém, ve kterém by potenciálně došlo ke zvýšení diastereoselektivity reakce?
 - b. Tabulka 2, reakce 10 -> dvojitý typ aktivace se spíše negativním efektem je vyzkoušen. V kontextu předcházejí podotázky -> byl zkoušen (nestálo by za to vyzkoušet) systém, kde by katalyzátor **C19** byl ponechán reagovat v přítomnosti thiomocoviny? Myslíte, že by to mohlo mít vliv na distereoselektivitu reakce?
 3. Navržený mechanismus (schéma 60) jež diskutuje pozorovanou tvorbu 3 pozorovaných diastereoizomerů **189**, **190** a **191** je založen na nějakém experimentu? Pakliže ne, šlo by danou reakci pozorovat pomocí např. ¹H NMR spektroskopie (pokud ano, na co by jste zaměřil. Které signály v rámci, jakého experimentu byste pozoroval).
 4. Jaká je stabilita produktů **189-191** v bazickém prostředí? Máte nějaký nápad, jak by se dala zvýšit distereoselektivita reakce vedoucí k těmto 3 produktům?
 5. Tabulka 4, reakce 13 -> jak nízko lze jít s navázkou katalyzátoru při této reakci (zde ukázáno pro 10 mol%).

V Olomouci dne 21.11.2022

.....
Podpis oponenta