

## **Oponentský posudek na disertační práci RNDr. Vojtěcha Dočekala: „Vývoj katalytických systémů vhodných pro enantioselektivní přípravu heterocyklických sloučenin“.**

Ve své doktorské disertační práci se RNDr. Vojtěch Dočekal zabýval vývojem organokatalytických metod pro enantioselektivní syntézu látek s potenciální biologickou aktivitou či látek se zajímavými spektroskopickými charakteristikami. Připravované látky obsahovali jedno či více stereogenních center vytvářených v rámci klíčové organokatalytické reakce. Při hledání vhodných postupů autor využívá již známých a v celé řadě i komerčně dostupných organokatalyzátorů, které však aplikuje na zcela nové transformace. Hlavním pilířem práce byly následné optimalizace reakčních podmínek a studium využitelnosti nové metodiky pro širokou škálu substrátů. Podstatnou a jistě časově náročnou součástí práce byla příprava výchozích substrátů. Každá dílčí část je zakončena návrhem mechanismu reakce, který reflektuje pozorované výsledky a hlavně vysvětluje ve většině případů vysoce enantioselektivní průběh reakcí, případně pozorovanou diastereoselektivitu.

Disertační práce začíná rešeršní částí, ve které autor na 28 stranách představuje problematiku organokatalýzy. Po představení dvou základních aktivačních módů se autor zcela v souladu s tématem práce věnuje organokatalytickým kaskádovým reakcím. Po formulaci cíle práce následuje kapitola výsledky a diskuse formálně rozdělená na dvě podkapitoly, nicméně v podstatě zahrnuje 4 dílčí aplikace enantioselektivní organokatalýzy: 1/ Využití cykloadiční reakce 3-benzylidenbenzothiofenonů s allenóaty za vzniku heterocyklických sloučenin se třemi cykly a jedním stereogenním centrem; 2/ Organokaskádová Michael/alkylační reakce pro přípravu spirocyklických sloučenin a stejná reakce rozšířená na substráty s různou délkou postranního řetězce; 3/ Organokaskádová cyklopropanace derivátů 4-nitroisoxazolu; a 4/ organokaskádová cyklopropanace derivátů BODIPY vedoucí k zajímavým chirálním chromoforům. Ve všech případech je třeba ocenit vynikající dosažené výsledky a to zejména vysoké hodnoty enantiomerních přebytků. Schopnosti kandidáta jako experimentátora prokazuje i z praktického hlediska jistě atraktivní izolace vyloučeného produktu cykloadiční reakce 3-benzylidenbenzothiofenonů s allenóaty filtrací, což je jednak příznivé pro použití ve velkém měřítku a navíc to vede k velmi vysokým enantioselektivitám, i když za cenu o trochu nižšího výtěžku v porovnání s postupem zahrnujícím chromatografii.

Na kapitolu výsledky a diskuse navazuje závěr a velmi precizně připravená a rozsáhlá experimentální část. Nutno podotknout, že některé experimenty nejsou v práci popsány a autor se odkazuje na vydané publikace. Jsou to například některé méně důležité optimalizační experimenty. Tento přístup považuji za rozumný, neboť výsledky lze nalézt v doprovodných informacích publikovaných článků. Uvedení v disertační práci by možná vedlo k dvoudílné disertační práci.



Celkově práci hodnotím jako vynikající. Je to vysoce nadprůměrné dílo, které vyniká kvalitou i rozsahem. V práci je využívána řada katalyzátorů a rovněž řada technik pro mapování stereoselektivního průběhu. Některé závěry jsou podpořené výsledky výpočetní chemie, které byly získané ve spolupráci. Práci proto lze charakterizovat jako mezioborovou. Práce je na vynikající grafické úrovni, schémata jsou přehledná a snesou nejpřísnější kritéria požadavků běžných časopisů. Experimentální část je napsána velmi pečlivě a přehledně a bez závažných chyb a překlepů.

K práci mám několik dotazů, které mohou sloužit jako podklad pro diskusi během obhajoby:

1/ V případě optimalizace cykloadice heterodienů (benzylidenbenzothiofenonů) s allenóaty je konstatováno, že změna teploty nevedla ke zvýšení optické čistoty aduktu. Jaké teploty byly zkoušeny?

2/ Může se autor zamyslet, jak by konfigurace na dvojně vazbě u 3-benzylidenbenzothiofenonu mohla ovlivnit enantioselektivitu reakce a jak se změna konfigurace projeví na uspořádání transitního stavu?

3/ Byla u látek 148 v případě některých derivátů pozorovaná intramolekulární cyklizace?

4/ Malý komentář k formulacím používaným u retrosyntetické analýzy, kde se například hovoří o „navržení dvou retrosyntetických přístupů“ (str. 63). Retrosyntetická analýza je prostředkem k nalezení postupů a tak by přesnější bylo „pomocí retrosyntetické analýzy byly navrženy dva syntetické postupy“. Případně, v jiném významu „byly uplatněny dva retrosyntetické přístupy, které vedli k návrhu...“.

Závěrem konstatuji, že předkládaná práce představuje komplexní a vysoce kvalitní dílo, které přináší významné původní výsledky z oblasti organokatalýzy a splňuje veškeré požadavky na doktorské práce v oboru Organická chemie. Výsledky práce jsou obsažené ve čtyřech publikacích v impaktovaných časopisech. Ve všech je uchazeč prvním autorem. RNDr. Dočkal jednoznačně prokázal schopnost samostatné vědecké činnosti. Rád proto konstatuji, že práce představuje kvalitní podklad pro další řízení k získání titulu Ph.D

a práci **doporučuji** k obhajobě.

V Praze 30. 11. 2022

  
Prof. Ing. Radek Cibulka, Ph.D.

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze