

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Marka Remeše: „Příprava enantiomerně čistých cyklických sloučenin za využití organokatalýzy“.

Doktorská disertační práce Mgr. Remeše se zabývá hledáním vhodných organokatalytických systémů pro syntézu enantiomerně čistých cyklopentankarbaldehydů, nitrocyklopentankarbaldehydů a derivátů pyrrolidinu. Práce představuje klasickou studii z oblasti organokatalýzy využívající stávající komerčně dostupné chirální organokatalyzátory při nových enantioselektivních domino reakcích a navazuje tak na dosavadní výzkum na pracovišti školitele. Část práce se rovněž zabývá kombinací organokatalýzy s katalýzou kovovými ionty.

Práce začíná teoretickou částí, ve které doktorand velmi přehledně představuje základní pilíře organokatalýzy včetně mechanismů aktivace substrátů běžnými organokatalyzátory. Informace v druhé části teoretického úvodu jsou cílené na domino reakce vedoucí k pětičlenným karbocyklům a heterocyklům s využitím organokatalýzy a rovněž organokatalýzy v kombinaci s kovovou katalýzou. Volba problematiky zahrnuté v teoretické části stejně tak i její rozsah jsou vhodně volené s ohledem na téma doktorské práce a přináší čtenáři dostatek informací. Musím ocenit, že přestože organokatalýza je velmi rychle se rozvíjející obor, tematika organokatalytických reakcí vedoucích k pětičlenným cyklům je zde zpracována přehledným a zároveň vyčerpávajícím způsobem. Obecný úvod do organokatalýzy je přehledný a mohl by být beze změn použit jako učební text.

Hlavní část je rozdělena do dvou podkapitol, ve kterých se doktorand věnuje hledání organokatalytických systémů pro přípravu pětičlenných karbocyklických a heterocyklických sloučenin. K tomuto účelu používá standardní přístup zahrnující studium vlivu struktury katalyzátoru, báze, teploty a rozpouštědla. Optimalizovaný systém pak testoval na celé škále substrátů s cílem nalezení limitu použitelnosti metody. Většina reakcí probíhala s vysokou diastereoselektivitou a enantioselektivitou velmi často přesahující 90 % ee. Limitem je použití aromatického enalu. Absolutní konfigurace u dvou derivátů byla stanovena rentgenostrukturní analýzou. V případě přípravy pyrrolidinů s využitím organokatalýzy kombinované s katalýzou měďnatými ionty byl pozorován výrazný vliv substituce na dusíku propargylaminu. Úspěch nakonec přineslo použití tosylové skupiny. Osobně mne velice potěšil pokus o aplikaci navržené stereoselektivní domino reakce pro přípravu enantiomerně čistého methyl-jasmonátu, který představuje tradiční cílovou molekulu pro retrosyntetickou analýzu. Navržený nitroaldehyd **362** by jistě šel snadno transformovat na cílový methyl-jasmonát. Škoda jen, že se příslušná domino reakce látek **357** a **327**, ani látek **361** a **327** nepodařila. Nestálo by za to vyzkoušet cyklizaci s penta-2,4-dienalem, který je svým charakterem podobný úspěšným aromatickým substrátům a navíc by příslušný produkt cyklizace mohl být na jasmonát snadno převeditelný?

K doktorské práci mám pouze drobné výhrady:

1. V práci bylo připraveno velké množství pevných látek, u kterých však není uváděn bod tání.
2. Několik poznámek mám k názvosloví. V češtině jsou v názvosloví esterů názvy částí pocházejících z alkoholu a z kyseliny správně oddělovány pomlčkou. V textu

- je nesprávně používán způsob známý z anglického názvosloví, kde se části názvu oddělují mezerou. V češtině se označuje skupina –CN předponou kyan a ne kyano, jak je nesprávně použito například u látek **288**, **292** a **296**.
3. Je možné v závěru jednoznačně prohlásit, že cyklizační reakce probíhá s alifatickými nitrosloučeninami, na základě pouze jediného pozitivního výsledku při přípravě látky **328f**? Při tom analogická reakce, která byla navržena pro přípravu methyl-jasmonátu nebo látky **328g**, neprobíhala.
 4. Z tabulky 4 kromě skutečností diskutovaných v textu vyplývá také snížený výtěžek u všech *meta*-substituovaných derivátů v porovnání s *ortho*- a *para*-substituovanými deriváty. To by mohlo být způsobeno elektronovými efekty na některý z kroků katalytického cyklu. Mohl by se doktorand vyjádřit k tomuto trendu?
 5. Zaujala mne neúspěšná syntéza substituovaného ethyl-3-oxobutanoátu **319** z příslušného cyklopropanového derivátu. Proč se autor nepokusil využít alkylaci předem připravené sodné soli příslušného enolátu 1,2-dibromethanem?

Celkově je práce velmi čtivá, pečlivě sepsaná s minimem překlepů a chyb. Výsledky jsou uváděny formou přehledných tabulek. Text a obrázky jsou na odpovídající grafické úrovni. Závěry jsou jasně definované a jsou podpořené experimentálními výsledky. Všechny experimenty jsou dobře a přehledně popsány, látky jsou dostatečně charakterizované. Práce byla publikovaná ve dvou článcích, z nichž v jednom je doktorand hlavním autorem. Další článek byl již odeslán do redakce. Na závěr rád konstatuji, že doktorand předložil doktorskou práci, která představuje kvalitní podklad pro další řízení k získání titulu Ph.D.

Doporučuji proto práci k obhajobě.

V Praze 6.3. 2015



Doc. Ing. Radek Cibulka, Ph.D.