

**Bedřich Formánek:**

## **Využití aminů na přípravu chirálních cyklických sloučenin**

**Disertační práce**

Disertační práce Mgr. Bedřicha Formánka je zaměřena na využití primárních aminů (většinou odvozených od cinchoninových alkaloidů) jako organokatalyzátorů při výstavbě cyklických systémů a spiro-center. Cíle práce jsou dobře definované, text je logicky uspořádán a dobře se čte. Produkty byly charakterizovány odpovídajícími metodami, jejich struktura byla stanovena kombinací NMR a dalších metod, včetně relativní konfigurace (u látek s více centry chiralit). Absolutní konfigurace byla spolehlivě určena rentgenostrukturní analýzou pro spirocyklickou látku **166eg1** obsahující síru a brom (str. 58) a pro dihydropyran **174a** obsahující síru; tyto výsledky pak byly extrapolovány na ostatní látky obou sérií. Vyzdvihnout je třeba autorovo odhodlání dojít k limitům reaktivity, zejména při optimalizaci enantioselektivity, kdy výsledek byl postupně vylepšován variací katalyzátorů a podmínek a nakonec vedl, v některých případech, ke snížení množství katalyzátoru na pouhých 5 mol% (str. 68/69), což je u těchto reakcí vzácností.

Práce je napsaná svěží češtinou s minimem chyb. Nicméně občas se autor přece jen nevyhnul úsměvným formulacím, např.: "... sledovaná transformace nevykazovala žádnou konverzi výchozí látky..." (str. 72). Několikrát použitý obrat "tím pádem" by se také neměl vyskytovat v odborném textu. Já sám jsem se naopak rád poučil, že Rf je retardační faktor (nikoliv Retention factor) a nadchl mě překlad "squaric acid" jako "čtverečná kyselina". "Rozloučený iontový pár" má též svůj půvab. Dále oceňuju diskusi o domino-, tandem-, a kaskádových reakcích, a autorův výběr ve prospěch domino-, podle Tietzeho doporučení. Naopak "izolovaný výtěžek" (isolated yield) je nesmyslný výraz, který bohužel zahučuje světovou literaturu, byť někteří editoři jsou na něj přímo alergičtí a vehementně se ho snaží vymýt (zejména Scott Denmark). Výraz "optická čistota" by měl být důsledně nahrazen správnější enantiomerní čistotou.

Grafika vzorců, včetně použití barev u transitních stavů, je vynikající, jak už je zvykem v této laboratoři. Snad jedinou námitku bych měl ke Schematu 61 (str. 74), kde úhel připojení chinuklidinového segmentu je znásilněný, a v transitním stavu není na první pohled úplně jasné postavení jednotlivých reaktantů vůči katalyzátoru. Některá schémata se ovšem stávají poněkud nepřehlednými díky složitému číslování vzorců, např. již zmíněný **166eg1**.

Lze konstatovat, že hlavních cílů bylo dosaženo: syntéza  $\beta$ -laktamů **130** z MBH karbonátů byla úspěšná, stejně jako dvojitá Michaelova adice za vzniku spirocyklických benzothiofenových derivátů **139** a **166**, kde jako elektrofilní komponenta vystupují enony **95**. Samostatnou kapitolou jsou cyklizační reakce s allenem **173**; zde důkladná optimalizační studie vedla ke konstrukci dihydropyranů **174** v enantiomerní čistotě 80-95% *ee*. Pouze bych tyto reakce nenazýval jako „formální [4+2] cykloadice“, ale spíše jako [4+2] annelace. Jediný neúspěch se dostavil při pokusu o přípravu spirocyklických rhodaninů. Práce obsahuje také některá zajímavá zjištění. Tak např. thioesterová skupina (resp. thiolaktononová) v látkách **140** reaguje při Wittigově reakci přednostně před sousední ketoskupinou a dává tak vzniknout alkyliden-benzothiofenonům **142** (str. 47), což kontrastuje s chováním odpovídajících  $\alpha$ -keto-laktonů a laktamů; žádané isomerní látky se pak podařilo připravit Knoevenagelovou kondenzací.

Experimentální část demonstruje autorovu pečlivost nejen v provedení, ale i v sepsání. Výtku bych měl k optické aktivitě  $[\alpha]_D$ : V úvodu Experimentální části (str. 76) je uvedena její jednotka jako  $[10^{-1} \text{ Deg cm}^2 \text{ g}^{-1}]$ , zatímco v jednotlivých experimentech jsou hodnoty uváděné ve stupních, např.  $[\alpha]_D = -27.3^\circ$  (str. 104 a jinde). To je pozůstatek z minulosti, který se táhne literaturou do doby, než na to upozornil Günter Snatzke, a objevuje se i poté.

### Dotazy

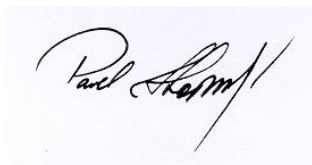
- (1) Cyklizace  $\beta$ -aminoesteru **129**, poskytující  $\beta$ -laktam **130**, byla úspěšná pouze při použití cínatého komplexu  $\text{Sn}[\text{NTMS}]_2$  jakožto analogu LiHMDS, zatímco obvyklé báze (LDA, *t*BuOK, apod.) zcela zklamaly (str. 39). Proč nebyla použita alternativa s Grignardovým činidlem MeMgI nebo ještě lépe s *t*BuMgCl?
- (2) Mechanismus reakce **142** s enonem **95** (Schema 51, str. 59) předpokládá vznik (*Z*)-konfigurovaného iminiového iontu **I**, a jeho následnou přeměnu na enamín **II**. Čím je tato konfigurační preference zdůvodněna?
- (3) K témuž schématu: Lze vyloučit opačný scénář, kdy by iminiový iont naopak vznikl přednostně z enonu **142** a následně reagoval s enol-formou enonu **95**?

### Shrnutí

Kandidát prokázal, že je schopen samostatně vědecky pracovat a kriticky hodnotit vlastní výsledky. Z Faradayova hesla Work-Finish-Publish splnil bez problému první část; s druhými dvěma měl evidentně značné potíže a k dokončení práce musel být donucen okolnostmi, školitelem, a kolegy.

### Závěr

Předložená disertační práce Bedřicha Formánka jednoznačně splňuje všechna náročná kritéria, a proto ji plně doporučuji k dalšímu řízení.



**Pavel Kočovský**