



POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor práce: Mgr. Bedřich Formánek

Pracoviště: Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, studijní program Organická chemie

Název práce: Využití aminů na přípravu chirálních cyklických sloučenin

Vedoucí závěrečné práce: Prof. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Předložený disertační spis se zabývá organokatalýzou na bázi aminů, přičemž je členěn do několika podprojektů. V prvním z nich autor vyvinul syntézu enantiomerně obohacených β -laktamů z allylovaných Morita-Baylis-Hillmanových karbonátů, přičemž jako katalyzátor byl použit β -isokupreidin. Druhý projekt byl zaměřen na přípravu spirosloučenin pomocí stereoselektivních cyklizačních reakcí alkyliden-benzo[b]thiofenonů s enony za katalýzy aminy chinolinových alkaloidů a kyselých kokatalyzátorů. Pozornost byla dále věnována přípravě derivátů dihydro-2H-pyranu a to opět s použitím alkyliden-benzo[b]thiofenonů, tentokrát reagujících s allenóaty za katalýzy chinidinem. Systematickou experimentální prací se autorovi podařilo v jednotlivých projektech dosáhnout pozitivních výsledků, přičemž byly nalezeny podmínky pro přípravu cílových derivátů s vysokými výtěžky i enantiomerní čistotou a byly studovány a diskutovány vztahy mezi strukturou a reaktivitou. Vybrané deriváty byly definovány pomocí rentgenostrukturní analýzy a dosažená data byla použita k detailnímu návrhu reakčních mechanismů. Mnohé z obdržených derivátů byly dále úspěšně podrobeny post-modifikacím s cílem další obměny skeletu. Robustnost některých reakcí byla prověřena syntézou v gramovém měřítku.

Rozsah práce je 134 stran a její členění do jednotlivých kapitol je standardní. Rešeršní část je věnována organokatalýze pomocí aminů, následuje vytyčení cílů práce a diskuze nad dosaženými výsledky. Dle mého názoru je text podán velmi čtivým způsobem a obsahuje minimum drobných formálních nedostatků (např. na str 36 „allylové“), z čehož je patrné, že kandidát přistoupil k tvorbě spisu s pečlivostí. Díky tomu je práce na vysoké formální úrovni. Postup řešení jednotlivých projektů, návrh experimentů a způsob optimalizace podmínek je racionální a komplexní výsledky jsou přehledně a srozumitelně diskutovány. V experimentální části jsou poté sumarizovány postupy a experimentální data získaná strukturní analýzou produktů s použitím všech standardních metod. Zběžnou inspekci dat jsem nezjistil žádné nedostatky. V kapitole Závěr autor shrnuje dosažené výsledky a v některých oblastech je kriticky srovnává se známými přístupy, což oceňuji. Finální kapitola s literárními zdroji je adekvátního rozsahu a je psána v jednotném stylu.



Celkově vzato hodnotím práci velmi pozitivně. Autor bezpochyby prokázal schopnost řešit náročné syntetické projekty a systematickou a pečlivou prací dosahovat zajímavých výsledků. Množství provedených experimentů je úctyhodné a svědčí o zájmu o řešené téma. Dosažená data významně obohacují stav poznání v dané oblasti a mohou být využita vědeckou komunitou pro další studium organokatalytických reakcí. Za vše hovoří fakt, že dílčí výsledky obsažené v disertační práci byly publikovány ve třech vysoce renomovaných zahraničních časopisech. Mgr. Formánek je ve všech případech hlavním autorem, což prokazuje jeho zásadní podíl na publikovaných projektech.

Ze všech výše uvedených důvodů se domnívám, že předložená disertační práce splňuje veškeré požadované náležitosti a tudíž **doporučuji** její přijetí jako podkladu pro řízení k udělení titulu Ph.D.

Otázky a náměty do diskuze:

- 1) Na str. 36 se píše, že „Z důvodu zvýšené nukleofility aminu dochází k výraznému urychlení reakce a snížení enantioselektivity reakce“. Prosím vysvětlete, proč je enantioselektivita ovlivněna rychlostí reakce.
- 2) Str. 40: prosím vysvětlete výběr acylačních činidel. Proč nebyly testovány i HBTU či HATU, která se běžně používají např. při syntéze peptidů se zachováním konfigurace stereocenter?
- 3) Na str. 48 se objevují analogické produkty **138m** a **138n** s opačnou geometrickou isomerií. Jak přesně byla konfigurace prokázána? Proč dle vašeho názoru tyto analogické deriváty mají odlišnou konfiguraci?
- 4) Proč nebyly připraveny a testovány enaly (např. str. 49) nesoucí elektron-donorní skupiny typu alkoxy? V práci se v rámci EDG skupin objevují jen deriváty s Me skupinou.
- 5) V jednotlivých projektech je, navzdory mnohdy dlouhým reakčním časům, používána laboratorní teplota. V rámci studia vlivu teploty byl proveden pouze jeden pokus při teplotě 40 °C, který poskytl horší výsledky. Můžete vysvětlit, proč vyšší teplota snižuje diastereoselektivitu?

.....
doc. RNDr. Miroslav Soural, Ph.D.
Katedra organické chemie
Přírodovědecká fakulta
Univerzita Palackého v Olomouci

V Olomouci dne 28. 2. 2024



Přírodovědecká
fakulta

Katedra organické chemie
Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
17. listopadu 1192/12 | 771 46 Olomouc | T: 585 634 406
orgchem@orgchem.upol.cz
www.orgchem.upol.cz

Department of Organic Chemistry
Faculty of Science | Palacký University Olomouc | Czech Republic
17. listopadu 1192/12 | CZ 771 46 Olomouc | T: +420 585 634 406
orgchem@orgchem.upol.cz
www.orgchem.upol.cz