



---

## Oponentský posudek disertační práce

**Autor disertační práce:** Mgr. Michael Franc, DiS.

**Pracoviště autora:** Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy.

**Název disertační práce:** Využití kombinace organické katalýzy a katalýzy komplexy kovů.

**Oponent:** Doc. RNDr. Miroslav Sural, Ph.D.

**Pracoviště oponenta:** Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého.

**Kontaktní email:** miroslav.sural@upol.cz

---

Předložená disertační práce je orientována do oblasti asymetrické syntézy. Cílem autora bylo vyvinout stereoselektivní přípravu spirosloučenin s využitím organokatalýzy aminosloučeninami v kombinaci s katalýzou komplexy kovů. Po úspěšné přípravě vinylycyklopropanových výchozích látek byly tyto reagovány s nenasycenými aldehydy. Pečlivou optimalizací jednotlivých parametrů (typ katalyzátoru, rozpouštědlo, koncentrace) se autorovi podařilo nalézt podmínky pro velmi dobrou diastereoselektivitu a vynikající enantioselektivitu umožňující přípravu polysubstituovaných spirosloučenin obsahujících imidazolidinonový/azlaktonový/thiazolonový skelet, přičemž 3D architektura byla prokázána pomocí rentgenostrukturální analýzy. Dále bylo demonstrováno, že kromě relativně širokého rozsahu použitelných vstupních komponent lze připravené deriváty vystavit postcyklizační modifikaci a metodika je tedy použitelná pro širokou škálu cílových derivátů.

Práce má celkový rozsah 168 stran a je standardně členěna. Teoretická část je vhodně zaměřena na oblast synergické katalýzy aminosloučeninami a tranzitními kovy, je zpracována čtivě a přehledně a poskytuje čtenáři adekvátní úvod do řešené problematiky. Neshledal jsem zde žádné faktické nedostatky. Po formální stránce však musím konstatovat, že se v této části objevují relativně četné překlepy a gramatické nedostatky. Jejich množství sice nepovažuji za kritické, nicméně tento - byť mírný - handicap považuji za zbytečný s ohledem na celkovou kvalitu práce. V následující kapitole Cíle práce jsou vytyčeny záměry autora rozdělené do dvou dílčích oblastí. Těžištěm je kapitola Výsledky a diskuze, v níž autor rozebírá vývoj syntetických postupů. Domnívám se, že tato část je pečlivě zpracována a je na velmi dobré faktické i formální úrovni. Snad jen u Tabulky 1, kde se poprvé objevuje syntetické schéma vedoucí k cílovým spirocyklům, bych si dokázal představit kromě struktury diastereomerů i indikaci struktur jednotlivých enantiomerů. Kapitola Závěr shrnuje dosažené poznatky a v následující Experimentální části jsou obsaženy veškeré syntetické postupy a standardní analytická data, jejichž zběžnou inspekci jsem neshledal žádné nedostatky. Práce je zakončena seznamem literatury čítajícím úctyhodných 205 referencí.



Z množství odvedené práce je zcela evidentní, že autor věnoval řešení svěřeného projektu značné úsilí. Dosažené výsledky považuji za velmi kvalitní a vysoce relevantní pro danou oblast organické syntézy, což lze dokumentovat i skutečností, že vybrané části práce již byly publikovány ve vysoce respektovaných vědeckých časopisech. Kromě zajímavé syntetické metodiky považuji cílové skelety za velmi atraktivní pro medicínální chemii, proto doporučuji biologické testování připravených derivátů. **Domnívám se, že autor jednoznačně prokázal svou schopnost řešit komplexní výzkumný projekt, odvedl úctyhodný kus práce v oblasti syntézy a strukturní analýzy a dosažené výsledky dokázal přehledně prezentovat a kriticky diskutovat v předloženém disertačním spise, který splňuje veškeré náležitosti. Proto jej doporučuji k obhajobě.**

**Poznámky a náměty k diskuzi:**

- 1) Ve schématu 46 jsou uvedeny struktury výchozích imidazolónů. Může autor blíže vysvětlit výběr substituentů  $R^{1,2}$ ? Proč nebyly u arylových substituentů testovány ryze elektron-akceptorní substituenty?
- 2) Při přípravě cílových spirocyklů jsou používány relativně dlouhé reakční časy. Zároveň při testování jednotlivých parametrů nebyla zkoušena jiná než laboratorní teplota. Proč? Bylo by možné urychlit reakci konvenčním nebo např. i mikrovlnným záhřevem? Dá se předpokládat vliv zvýšené teploty na stereoselektivitu?
- 3) V Tabulce 2 na straně 53 je seznam testovaných rozpouštědel. Proč nebyla testována konvenční polární aprotická rozpouštědla typu dimethylsulfoxid a dimethylformamid?
- 4) Ve Schématu 51 na straně 56 je prezentován rozsah použitelných enalů. Je škoda, že nebyl testován žádný enal s heterocyklickým skeletem, což by bylo zajímavé jednak z pohledu biologického potenciálu cílových látek či možných postcyklizačních modifikací (zejména u pětičlenných heterocyklů). Dá se dle vašich zkušeností předpokládat, že by takové výchozí látky byly použitelné?
- 5) Můžete se znalostí mechanismu spirocyclizace navrhnout konkrétní důvod nereaktivity derivátu **206** vs. **181a**?
- 6) Vyvinuté protokoly umožňují efektivní přípravu cílových látek, nicméně limitujícím prvkem do určité míry stále zůstává omezená diastereoselektivita, která vede k nutnosti chromatografické separace směsi. Domníváte se, že bude principiálně možné v budoucím výzkumu dosáhnout absolutní diastereoselektivity? Pokud ano, jakým způsobem?

V Olomouci 31. 12. 2022

.....  
Podpis oponenta