

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Michaela France, Dis.: **“Využití kombinace organické katalýzy a katalýzy přechodnými kovy“.**

Dizertační práce Mgr. Michaela France, Dis. se zabývá využitím synergické katalýzy v organické syntéze. Přitom si klade za cíl vývoj nových enantioselektivních metod pro syntézu spirocyklických sloučenin. K tomu využívá kombinace iminium/enaminové aktivace α,β -nenasycených aldehydů s palladiem aktivovanými vinylcyklopropány odvozenými od heterocyklů obsahujících dusík, kyslík a síru.

V teoretickém úvodu autor přehledně vysvětluje základní pojmy a reakce, které jsou důležité pro vlastní dizertační práci.

Na začátku kapitoly výsledky a diskuze je popisována příprava výchozích látek – imidazolonů nesoucích vinylcyklopropanový motiv, které byly získány jako dělitelná směs diastereoizomerů. K dalším reakcím byly pak použity majoritní izomery, v jednom případě byla struktura potvrzena rentgenostrukturní analýzou.

Následně byly připravené vinylcyklopropanové deriváty podrobeny reakci s α,β -nenasycenými aldehydy v přítomnosti chirálních sekundárních aminů a komplexů přechodných kovů, která vedla k chirálním spiroimidazolonům. Optimalizace byla provedena na reakci 5,6-difenyl-1-vinyl-4,6-diazaspiro[2.4]hept-4-en-7-onu s cinnamaldehydem. Byl sledován vliv aminu, komplexu přechodného kovu (v drtivé většině šlo o komplexy palladia), rozpouštědla a koncentrace. Jako nejúčinnější se ukázala kombinace (*S*)-2-(2-((trimethylsilyl)oxy)propan-2-yl)pyrrolidinu a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ v dichormethanu, přičemž koncentrace měla na výsledek reakce minimální vliv. Za optimalizovaných podmínek proběhla reakce s celkovým výtěžkem 81%, vysokým poměrem ve prospěch majoritního izomeru, přičemž jeho enantiomerní přebytek byl 99%. Optimalizované podmínky byly použity ke studiu rozsahu asymetrické syntézy spiroimidazolonů. Byla sledována závislost výsledku reakce na struktuře výchozího aldehydu a vinylcyklopropanového derivátu. Až na výjimky proběhly tyto reakce s vysokými výtěžky a vynikající enantioselektivitou. U získaných produktů bylo ukázáno, že aldehydická skupina produktu může být dále transformována. Se zachováním enantiomerní čistoty byla provedena Wittigova reakce, redukce na alkohol a Pinnickova oxidace na ester karboxylové kyseliny. U dvou takto připravených derivátů (esteru a alkoholu) se podařilo pomocí rentgenostrukturní analýzy určit absolutní konfiguraci produktu a na jejím základě byl navržen mechanismus reakce.

Dále byla studována reaktivita vinylcyklopropanů odvozených od izoxazonů a azlaktonů. První se ukázaly jako nestabilní a nebyly proto dále studovány. Naproti tomu azlaktony byly snadno připravitelné, přičemž optimalizace jejich přípravy byla provedena ve spolupráci s Dr. Kamlarem z xxx. Studie závislosti výsledku reakce na struktuře aldehydu a výchozího azlaktonu opět ukázala vysoké výtěžky a vynikající enantioselektivita. Zajímavým zjištěním bylo, že diastereoselektivita reakce závisí na substituci cinnamaldehydu. 4-Kyancinnamaldehyd poskytl opačný poměr diastereoizomerů než

ostatní α,β -nenasycené aldehydy, což je vysvětlováno koordinací nitrilové skupiny k palladiu. Rentgenová strukturní analýza posloužila k určení absolutní konfigurace produktů včetně opačné diastereoselektivity v případě 4-kyanoderivátu.

Poslední studovanou skupinou látek jsou vinylcyklopropany nesoucí thiazolonovou skupinu. Ke studiu byly navrženy vinylcyklopropany odvozené od izomerních thiazol-4(5H)-onu a thiazol-5(4H)-onu. Při jejich přípravě však místo očekávaných vinylcyklopropanů vznikly deriváty nesoucí 2,5-dihydrooxepinový zbytek. O těchto látkách je známo, že reagují s komplexy palladia podobně jako vinylcyklopropany a proto byly použity pro další reakce. Komplikací byly nízké výtěžky 2,5-dihydrooxepinových derivátů. Následná reakce s α,β -nenasycenými aldehydy byla opět optimalizována. Nejlepších výsledků bylo dosaženo se stejným chirálním sekundárním aminem jako v předcházejících případech a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Jako rozpouštědlo se v tomto případě osvědčil acetonitril. Optimalizované podmínky byly použity pro zjištění rozsahu reakce. Opět bylo dosaženo vysokých výtěžků, vysoké diastereoselektivity a až na výjimky vynikající enantioselectivity. Substituce v poloze 2 výchozího thiazolonu vysokou dia- a enantioselectivitu neovlivnila. Pro stanovení absolutní konfigurace byla použita rentgenostrukturní analýza příslušných 2,4-dinitrofenylhydrazonů a na jejím základě byl navržen pravděpodobný mechanismus reakce. Potenciální syntetické využití získaných látek bylo demonstrováno na reaktivitě aldehydové skupiny Wittigovou reakcí a Pinnickovou oxidací. Experimentální část je sepsána, jak je zvykem u publikací a získané látky jsou plně charakterizovány. Seznam literatury obsahuje úctyhodných 205 odkazů.

Objevil jsem několik formálních pochybení, které však nesnižují úroveň předkládané práce:

Str. 21: triflourmethylovou skupinu

Str. 23, text: arylboronové kyseliny **37**, Schéma 13 uvádí **35**, **37** je ve Schématu 14.

Str. 24, text: syntéza cyklopentenů **48**, Schéma 15 uvádí **45**

Str. 26, text: karbocyklických sloučenin **56**, schéma 19 uvádí **53**

Str. 31, Schéma 28: u **88** chybí R^1

Str. 33, Schéma 32: tetrahydroxydiboron

Str. 34: jedná se o Meldrumovu nikoliv meldrumovou kyselinu

Str. 37, text: VCP **88**, ve Schématu 40 je VCP **84**, **88** je intermediát

Str. 42: ... od planární aromatických

Str. 43: Jako vhodné výchozích látek ...

Str.: 47: ... v kombinace

Str. 71, text: spirothiazolon **165a**, Schéma 65 **183a**; text **207a**, Schéma 64 **181a**.

Str.: 73, Tabulka 5: Určeno z reakční směsy.

Str. 80: ... cyklizace intermediátu **VIII** Podle schématu 69 Je **VIII** již cyklický.

Str. 81: ... spirothiazolonů **165**; ... prostřednictvím Pinnickovi oxidace

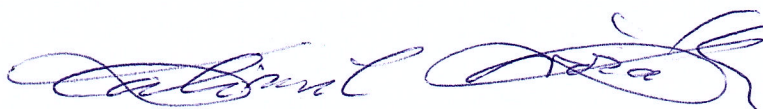
Prosím o zodpovězení následujících dotazů:

Na základě čeho byly vybrány další testované kovové katalyzátory $\text{Mo}(\text{CO})_6$ a $\text{In}(\text{OTf})_3$?

Jaký je důvod velmi rozdílné reaktivity oxepanových derivátů **206** a **207**?

Na základě předložené práce konstatuji, že Mgr. Michael Franc, DiS. splnil cíle disertační práce a s využitím kombinace organokatalýzy a katalýzy komplexu palladia vypracoval přípravu chirálních spiroimidazonů, spiroazlaktonů a spirothiazolonů. Tyto látky byly v drtivé většině získány jako čisté diastereoizomery ve vysoké enantiomerní čistotě. Připravené látky jsou vysoce funkcionalizované a mohou tak sloužit jako prekurzory pro přípravu dalších derivátů, například pro medicínskou chemii. Práce Mgr. Michaela France, DiS. má vysokou odbornou úroveň, což dokazuje i spoluautorství na dvou publikacích v renomovaných časopisech oboru, třetí publikace se připravuje. Autor tak prokázal, že je schopný samostatné vědecké práce. Jeho disertační práci proto bez výhrad **doporučuji k obhajobě**.

V Praze 16. 1. 2023



Prof. Ing. Dalimil Dvořák, CSc.