

Oponentský posudek doktorské disertační práce  
„Recyklovatelné katalytické systémy pro asymetrickou Henryho reakci“  
vypracované Ing. Gabrielou Novákovou

Oponovaná doktorská disertační práce je zaměřena na přípravu a studium katalytických vlastností měďnatých komplexů chirálních (pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů vázaných na polymerní nosiče. Téma práce je inspirováno systematickým studiem katalytických systémů pro enantioselektivní katalýzu Henryho reakce vyvíjených na Ústavu organické chemie a technologie Univerzity Pardubice.

Práce je členěna obdobným způsobem jako vědecká publikace, kdy zajímavým a velmi nápomocným prvkem je uvedení seznamu zkratk hned na začátku práce. V úvodu autorka shrnuje základní cíle práce a uvádí hlavní motivaci pro syntézu enantioselektivních katalyzátorů Henryho reakce, kterou je příprava všech enantiomerů vybraných sfingosinových bází. Dále je zde popsán základní princip Henryho reakce, včetně její asymetrické varianty, a je nastíněno její využití pro syntézu různých typů organických látek. V navazující teoretické části práce se pak autorka věnuje asymetrické Henryho reakci katalyzované různými chirálními komplexy mědi, a to včetně chirálních katalyzátorů imobilizovaných na různé druhy pevných nosičů. Enantioselektivitu vybraných katalyzátorů diskutuje s využitím krystalových struktur, avšak již neuvádí mechanismus, kterým tyto katalyzátory v Henryho reakci vystupují. Čtenář je tak ve zbytku práce odkázán na mechanismus uvedený v úvodu pro lanthanitý komplex s třemi BINOLovými ligandy. Ve druhé polovině teoretické části jsou pak uvedeny známé metody přípravy vybraných sfingosinových bází. Z uvedeného přehledu poměrně jednoznačně vyplývá, že ideálním přístupem pro syntézu těchto biologicky aktivních látek je právě asymetrická Henryho reakce.

V hlavní části práce (Výsledky a diskuse) autorka popisuje syntetické metody vedoucí k přípravě 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionových systémů a od nich odvozených katalyzátorů. V případě původních homogenních katalyzátorů (2a,b) a nově připravených katalyzátorů (3a,b) byly připraveny i jejich benzylované verze, které sloužily jako strukturní model imobilizovaných katalyzátorů. Vlastní homogenní katalyzátory 2a,b a 3a,b byly imobilizovány na tři různé pryskyřice. Z provedených experimentů (a porovnání s předchozími výsledky) je zřejmé, že imobilizované měďnaté komplexy jsou stabilní a recyklovatelné. Optimalizací podmínek pak bylo u třech typů imobilizovaných katalyzátorů dosaženo srovnatelného výtěžku a enantioselektivity jako v případě homogenních katalyzátorů. Tyto komplexy byly následně použity pro stereoselektivní syntézu vybraných sfingosinových bází. Zde oceňuji, že autorka srovnala účinnost svých katalyzátorů s širokou škálou známých enantioselektivních katalyzátorů Henryho reakce na bázi měďnatých komplexů.

Připravené deriváty byly dále modifikovány tak, aby bylo možné účinně separovat jednotlivé diastereoisomery. Autorka vyzkoušela řadu různých způsobů modifikace a podařilo se jí diastereoisomery vhodným způsobem modifikovat a následně separovat s využitím buď flash nebo i klasické sloupcové chromatografie na silikagelu. Tímto způsobem získala jak známé stereoisomery Clavaminolu a Xestoaminolu, tak i jejich dosud nepopsané stereoisomery.

Všechny připravené látky byly následně testovány na biologickou aktivitu *in vitro*. Velmi překvapivým závěrem této části studie je fakt, že enantiomery tvořící daný diastereoisomerní pár se ve svých účincích prakticky nelišily.

V experimentální části práce jsou přehledně popsány syntetické postupy použité pro přípravu jednotlivých látek s uvedením jejich struktur v grafické podobě. Spektrální charakteristiky připravených látek jsou uvedeny ve standardním formátu. V případě imobilizovaných katalyzátorů je modifikovaný polymer charakterizován jak elementární analýzou, tak infračervenou nebo Ramanovou spektroskopií. V tomto případě by bylo vhodné uvést v přílohách porovnání daného spektra použité pryskyřice před modifikací a po modifikaci, aby bylo zřejmé, které pásy přísluší jednotlivým částem výsledného materiálu.

V závěru jsou stručně a přehledně shrnuty dosažené výsledky s důrazem na potenciál studovaných biologicky aktivních sloučenin. Literatura je citována standardním způsobem a použité citace odráží aktuální dění v oblasti enantioselektivní Henryho reakce. Uvedené přílohy pak dobře dokumentují čistotu připravených sloučenin, ať už se jedná o NMR spektra nebo HPLC chromatogramy.

Práce je celkově napsána přehledně, srozumitelně s vysokou úrovní grafické úpravy a s minimem formálních chyb (např. užití mužského rodu v úvodním prohlášení, definování zkratky Bn dvakrát či PCC jako pyridinium-chlorformiátu). K práci samotné bych měl několik dotazů a komentářů:

- 1) V návaznosti na výše uvedenou poznámku o mechanismu asymetrické Henryho reakce bych se rád zeptal, zda máte představu, jak Vaše enantioselektivní katalyzátory vstupují do reakce a jakým způsobem dochází k aktivaci eduktů.
- 2) V souvislosti s výše uvedeným bych se rád zeptal, zda byl detailně studován mechanismus reakce imobilizovanými katalyzátory? Z chirální chromatografie je známo, že povrch pevného nosiče může významně ovlivňovat enantioselektivitu separace. Je něco obdobného známo i v enantioselektivní katalýze imobilizovanými katalyzátory?
- 3) Zkoušela jste, zda jsou Vaše imobilizované katalyzátory schopny enantioselektivně rozpoznat produkty reakce nebo i jiné chirální organické sloučeniny? Opět se zde odkazují na enantioselektivní chromatografii, kde jsou měďnaté komplexy různých chirálních látek (např. 4-hydroxyprolinu) využívány jako chirální selektory pro chirální separaci širokého spektra molekul.
- 4) Na straně 63 popisujete pokus o separaci diastereoisomerů s využitím chirální stacionární fáze puriFlash Chiral IA, kdy se Vám podařilo *anti*-diastereoisomer izolovat v 5% výtěžku (zbytek byl předpokládám směs). Zdá se, že Vás tento výsledek odradil od dalších pokusů o preparativní separaci na chirální koloně. Nezkoušela jste separaci chráněných ( $\pm$ )-*anti/syn*-diastereoisomerů na jiných typech chirálních kolon, např. analytických kolonách, které jste používala pro stanovení enantiomerního přebytku?
- 5) Na straně 65 popisujete optimalizaci syntézy diastereoisomerů fenyloxazolinu s důrazem na vysoký výtěžek reakce. Neuvažovala jste o využití mikrovlnného reaktoru?



- 6) V experimentální části uvádíte úplné spektrální charakteristiky nitroethanolů připravených Henryho reakcí. Vzhledem k tomu, že se jedná o popsané látky, není jejich úplná charakterizace nutná a vodíkové spektrum by bylo dostačující. Ve výpisu vodíkového spektra jsou pak zřejmě chybně uvedeny interakční konstanty. Dodržíme-li standardní zápis interakce přes dvě vazby  ${}^2J$  a interakce přes tři vazby  ${}^3J$ , pak vodík vázaný na centru chiralit (C1) nemůže mít se sousedními vodíky interakci vyjádřenou interakční konstantou  ${}^2J$ , ale pouze interakci vyjádřenou interakční konstantou  ${}^3J$ . Interakční konstanta  ${}^2J \sim 13$  Hz přísluší geminální interakci diastereotopických vodíků  $\text{CH}_2$  skupiny. Interakční konstanty  ${}^3J$  pak závisí na dihedrálním úhlu, kdy  ${}^3J \sim 9$  Hz přísluší interakci vodíku, který je *anti*- vůči vodíku chirálního centra a  ${}^3J \sim 3$  Hz pak vodíku, který je *syn*- vůči vodíku chirálního centra. Vodík vázaný na C1 pak má dvě interakční konstanty  ${}^3J$  s diastereotopickými vodíky na C2 a oba z těchto vodíků kombinací  ${}^2J$  a  ${}^3J$ . Vzhledem k tomu, že se u několika nitroalkoholů vyskytly jiné kombinace interakčních konstant, prosím o krátký komentář.

Závěrem konstatuji, že práce má velmi dobrou odbornou i formální úroveň a přináší originální poznatky, které již byly publikovány v prestižních odborných časopisech. Disertační práci Ing. Gabriely Novákové dle §47, odst. 4, zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách **doporučuji** přijmout k obhajobě jako podklad pro získání vědecké hodnosti Ph.D.

V Praze, dne 19. 5. 2020

doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.  
Ústav organické chemie  
VŠCHT Praha