

Autor disertační práce: **Mgr. Ilja Panov**

Název disertační práce: ***Enantioselektivní heterocyklické katalyzátory odvozené od substituovaných 2-amino-2,2-dialkylpropanamidů***

Výběr tématu disertační práce lze považovat za šťastný a to hned ze dvou důvodů. Prvním důvodem je téma zaměřené na vyhledávání nových ligandů použitelných jako součást enantioselektivních katalyzátorů, což je jedno z nosných témat současné organické chemie. Druhým důvodem je návaznost na systematický výzkum imidazolinonů, který je bezmála dvacet let úspěšně rozvíjen na Ústavu organické chemie a technologie Univerzity Pardubice. Spojení těchto dvou okolností v jedno téma bylo důležitým vstupním předpokladem pro dosažení hodnotných výsledků. Druhým předpokladem pro úspěch disertační práce byl samotný řešitel, vyznačující se pílí a vytrvalostí, řešitel kterému navíc přeje štěstí. Nic z toho nescházelo autorovi disertační práce Mgr. Iljovi Panovovi, kterému se tak podařilo vytvořit hodnotné vědecké dílo. Důkazem autorových kvalit a vědecké hodnoty jeho výsledků jsou přiložené separáty prací publikované v prestižních odborných časopisech, z nichž tři přímo souvisejí s tématem disertační práce.

Předložená disertační práce představuje kompaktní studii věnovanou studiu katalyzátorů odvozených od dialkylimidazolinonů. Text je logicky a přehledně uspořádán. Úvod představuje přehlednou rešerši dříve známých imidazolinonů se zaměřením na jejich využití v praxi, chemickou syntézu imidazolinového cyklu a reakce, kterým tento cyklus podléhá. Poslední kapitola úvodu pak byla věnována chirálním ligandům a jejich komplexům s kovy.

V experimentální části byly popsány syntézy cílových sloučenin, včetně jejich strukturní charakterizace a studium enantioselektivity aldolizační a Henryho reakce s využitím cílových látek jakožto katalyzátorů těchto reakcí. V části „Výsledky disertace ...“ jsou presentovány poznatky týkající se jednak syntéz chirálních imidazolinonů, jejich komplexů s dvojmocnou mědí a zhodnocení enantioselektivity připravených derivátů pro dvě modelové reakce. V kapitole „Závěr“ jsou shrnuty hlavní přínosy disertační práce. Práce je ukončena seznamem literatury a několika přílohami, včetně separátů autorových publikací.

Výsledky, které byly nashromážděny v průběhu řešení daného tématu považuji za velmi hodnotné. Autor připravil novou škálu chirálních sloučenin odvozených od dialkylimidazolidinonů a charakterizoval jejich chemickou strukturu a čistotu standardními metodami. Jako nejpřínosnější považuji samotné prokázání schopnosti enantioselektivní katalýzy nově připravených sloučenin. Jak vyplynulo z výsledků, tak katalytické schopnosti připravených sloučenin se případ od případu značně liší. Prvním důvodem je vlastní

struktura té které látky použité jako katalyzátor, dalším pak vybraný model reakce pro odzkoušení katalytického účinku, struktura substrátu na němž se daná reakce testuje a následuje celá řada dalších faktorů (použitý kov, zvolená rozpouštědla, pH a řada dalších). V neúspěšnějším případě byl dosažen enantiomerní přebytek na úrovni 96 % v případě Henryho reakce 2,2-dimethylpropanalu s nitromethanem za katalýzy měďnatým komplexem sloučeniny (10a). V nejméně úspěšném případě aldolové kondenzace pouze 2 % ee. V průběhu čtení disertační práce mne napadlo několik otázek, na které by mi autor mohl dát odpověď:

1. Proč byly pro otestování katalytických účinků připravených sloučenin vybrány právě ty dvě modelové reakce (aldolizační vs. Henryho)? Nebyly zvažovány i nějaké jiné, použitelné reakce? Nebo jinak. Plánujete vyzkoušení cílových látek i na jiných reakcích?
2. Proč byla vybrána právě a jen dvojmocná měď jako komplexující kov? Existují pro dané struktury ve výběru komplexujících kovů i jiné alternativy, které by mohly být zajímavé?
3. Při Henryho reakcích byl jako činidlo důsledně využíván nitromethan. Neuvažoval jste i o dalších nitroalkanech. Co nového, ať už pozitivního či negativního, by to mohlo přinést?
4. Můžete prosím vysvětlit důvody tak značného zpomalení reakce aldolové reakce cyklohexanonu a 4-nitrobenzaldehydu při užití dvou celkem podobných soustav: methanol, TFA (10 %) vs. methanol, HCl (10 %).

Práce je sepsána pečlivě, přesto jsem našel několik překlepů či nejasností. Následuje jejich výčet a komentář:

- 1) OBSAH, uvedeno: „*solvolytická stabilita*“ má být: „*solvolytická stabilita*“.
- 2) (str. 11), uvedeno: „*50 let XX. Století*“ má být: „*50. let XX. století*“.
- 3) (str. 13), uvedeno: „*za refluxem v ethanolu*“ má být: „*za refluxu v ethanolu*“.
- 4) (str. 15), Schéma 5, v rovnici schází jeden atom dusíku v souvislosti se záměnou benzamidinu s ethyl-iminobenzoátem.
- 5) (str. 17), uvedeno: „*cykloadičnickmi reakcemi*“ má být: „*cykloadičnickými reakcemi*“.
- 6) (str. 17), uvedeno: „*imidazolinonony*“ má být: „*imidazolinony*“.
- 7) (str. 23 a 25), v popisu schémat 17 a 19 je uvedena jednotka 1mol/1 CH₃ONa resp. NaOH.

- 8) (str. 26), uvedeno: „*jak kyselém*“ má být: „*jak v kyselém*“.
- 9) (str. 40 a 41), na obou stranách je neidentický obrázek s pořadovým číslem 11.
- 10) (str. 44), uvedeno: „*Cílem bylo syntéza,*“ má být: „*Cílem byla syntéza,*“.
- 11) (str. 44), uvedeno: „*byl využit čtyřkruhového RTG*“ má být: „*byl využit čtyřkruhový RTG*“.
- 12) (str. 45), uvedeno: „*hmotnostbím*“ má být: „*hmotnostním*“.
- 13) (str. 87 ale i na dalších místech), uvedeno stanovení výtěžků reakcí pomocí ^1H NMR techniky, mám za to, že autor měl na mysli konverze reakcí, nikoliv jejich výtěžky.
- 14) (str. 91) uvedeno: „*výtěžky po chromatografické čištění*“ má být: „*výtěžky po chromatografickém čištění*“.
- 15) (str. 91) uvedeno: „*nejvyššího enantioselektivního přebytku*“ má být: „*nejvyššího enantiomerního přebytku*“.

Uvedené nedostatky však nijak podstatněji neovlivňují srozumitelnost textu a práci samotnou lze po odborné i formální stránce považovat za vynikající.

Disertační práci doporučuji bez výhrad k obhajobě.

V Pardubicích dne 9.12.2011

Posudek vypracoval:



Ing. Aleš Halama, Dr.

Zentiva k.s., R&D dep.

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Illia Panova: „**Enantioselektivní heterocyklické katalyzátory odvozené od substituovaných 2-amino-2,2-dialkylpropanamidů**“.

Předkládaná disertační práce vychází z problematiky dlouhodobě studované ve skupině profesora Sedláka na Ústavu organické chemie University Pardubice. Práce si klade dva hlavní cíle. Předmětem prvního je připravit deriváty (S)-prolinu a to opticky čisté diamidy odvozené od amidů 2-aminokarboxylových kyselin a deriváty s vázaným 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onem. Tyto látky pak měly být testovány jako organokatalyzátory aldolizace. Cílem druhé části disertační práce je pak připravit opticky čisté substituované 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ony a jejich měďnaté komplexy jako enantioselektivní katalyzátory Henryho reakce.

V rámci první části disertační práce, použil doktorand pro syntézu pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onu nejprve přístup vycházející z prolinu, který byl převeden na diamid reakcí s amidy 2-aminokarboxylových kyselin. Následná cyklizace na deriváty imidazolonu však proběhla za všech použitých podmínek s racemizací nebo s rozkladem. Proto byl zvolen alternativní přístup, kdy byly kondenzací série aldehydů s amidy 2-aminokarboxylových kyselin připraveny substituované imidazolidin-4-ony, a ty byly dále oxidovány na požadované 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ony. Pro oxidaci byla vyzkoušena řada oxidačních činidel, jako nejlepší se ukázala dehydrogenace na Pd/C. Struktura meziprojektu i konečného produktu byla potvrzena kromě běžných metod i pomocí rentgenové strukturní analýzy. Aplikace tohoto postupu na prolinal však vedla k produktu, který je tak nestálý, že se ukázal pro organokatalýzu nepoužitelný.

Druhá část disertační práce je věnována syntéze opticky čistých 2-(pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-onů a jejich měďnatých komplexů využitelných jako katalyzátory Henryho reakce. Syntetizované ligandy lišící se substitucí a konfigurací na dvou chirálních centrech imidazolidinového skeletu byly připraveny kondenzací pyridin-2-karbaldehydu nebo 2-acetylpyridinu s opticky aktivními amidy 2-aminokarboxylových kyselin. Vzniklá směs diastereoizomerů byla rozdělena chromatograficky. Absolutní konfigurace získaných ligandů pak byla zjištěna pomocí rentgenové strukturní analýzy, případně jejich měďnatých komplexů. V některých případech pomohly i NOE experimenty.

Třetí část disertační práce se zabývá uplatněním získaných látek v katalýze. Připravené diamidy byly použity jako enantioselektivní organokatalyzátory při aldolizaci cyklohexanolu s 4-nitrobenzaldehydem. Tato snaha byla úspěšná bylo dosaženo 68 a 79% ee v závislosti na struktuře ligandu. Nejlepší dosažené výsledky (diastereo selektivita 7:93, ee 89%) jsou naneštěstí vzhledem k reakční době 90 dní nepoužitelné.

Naproti tomu byla aplikace *in situ* připravených měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-onů na enantioselektivní Henryho reakci velmi úspěšná. Reakce byla studována na reakci substituovaných benzaldehydů a několika alifatických aldehydů s nitromethanem a s některými komplexy bylo dosaženo úctyhodných 91-96% ee při prakticky kvantitativním výtěžku. Ukázalo se, že

pro vysokou enantioselektivitu je důležité *anti* uspořádání substituentů na imidazolidinovém skeletu a přítomnost methylové skupiny v poloze 5.

Z formálního hlediska je práce členěna obvyklým způsobem. V úvodní části autor popisuje význam a použití imidazolinonů, jejich syntézu a reaktivitu. Poměrně široce jsou diskutovány vlastnosti chirálních ligandů odvozených od imidazolinonového skeletu a jejich komplexů s kovy s ohledem na enantiosektivní katalýzu. Chybí číslování diskutovaných látek, což někdy stěžuje orientaci v textu. Experimentální část je velmi přehledná, uvedené sloučeniny jsou dostatečně charakterizované. Část věnovaná získaným výsledkům je však napsána velmi kondenzovanou formou, což je na úkor přehlednosti. Je to zjevně způsobeno převzetím ze tří publikovaných prací včetně schémat. Občas jsem tak měl problém na základě uvedených schémat zjistit, o kterou konkrétní látku se jedná. Několik schémat a struktur navíc by přehlednosti této části disertační práce rozhodně prospělo. V práci lze najít řadu formálních pochybení, z nichž některé dále uvádím:

Str. 12, Obr. 2: ARSENAL a PURSUIT jsou deriváty pyridinu.

Str. 13, Obr. 3: je zbytečné malovat *R* a *S* izomer.

Str. 15, Schéma 5: uvedená struktura není benzamidin.

Str. 16, Schéma 5: Označení Schéma 5 se objevuje podruhé.

Str. 20, Schéma 13: Výchozí látka se nedá považovat za 2,2-dialkylbutanamid.

Str. 23: Bylo by vhodné zmínit proč zavedením N-methylskupiny vzroste reakční rychlost 500x.

Str. 29, Schéma 24: Bylo by vhodné vyznačit přenos radikálu.

Str. 39: Jak se dá pomocí Jobových křivek v pevné fázi určit stechiometrie komplexu?

Str. 74 dole: má být Schéma 45.

Str. 80: Legenda pro Obr. 16 a) a b) je stejná. Není zřejmé, co Obr. 16 znázorňuje.

Str. 89: Diskutovaný tranzitní stav měl být pro názornost také nakreslen.

Po odborné stránce považuji disertační práci za zdařilé dílo, Mgr. Panov jednoznačně prokázal schopnost samostatné vědecké práce. Uznání zaslouží především enantiosektivní Henryho reakce, kde bylo dosaženo vynikající enantioselektivity. O kvalitě disertační práce Mgr. Panova svědčí i tři práce publikované v prestižních mezinárodních časopisech. Práci proto bez výhrad **doporučuji k obhajobě.**

V Praze 11. 12. 2011



Prof. Ing. Dalimil Dvořák, CSc.

Oponentský posudek doktorské disertační práce Mgr. Illii Panova s názvem „Enantioselektivní heterocyklické katalyzátory odvozené od substituovaných 2-amino-2,2-dialkylpropanamidů“


Rozdílný účinek enantiomerů na biologické systémy je v posledních době důvodem vysokého zájmu o asymetrické organické syntézy a to zejména ve farmaceutickém průmyslu. Enantioselektivní katalýza nabízí řešení, jak je možné relativně jednoduchou cestou připravit opticky čisté chirální sloučeniny z achirálních prekurzorů. Struktura enantioselektivních katalyzátorů má často za základ dusíkatý heterocyklus, který bývá zabudován do komplexu s vhodným kovem. Protože ale aplikace kovu je např. při syntéze farmaceutických substancí nežádoucí, vývoj směřuje rovněž k pouhé organokatalýze, která využívá katalytických schopností malých organických molekul. Z tohoto pohledu je téma disertační práce Mgr. Panova aktuální a moderní a zasahuje do obou dvou zmíněných oblastí.

Cílovou skupinou organokatalyzátorů měly být chirální substituované pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ony, jejichž přípravu doktorand vypracoval a optimalizoval, nicméně se ukázalo, že nejsou dostatečně stabilní, při deprotekcii podléhaly racemizaci. Jejich prekurzory, *N*-(1-karbamoylcyklopentyl)-(*S*)-prolinamid a (1*S*)-(1-karbamoyl-2-methylpropyl)-(*S*)-prolinamid, byly ovšem účinnými katalyzátory aldolizace 4-nitrobenzaldehydu s cyklohexanonem s vysokou enantioselektivitou. Druhá část disertace je věnována přípravě 16 opticky čistých chirálních substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů. Tyto imidazolidiny ve formě *in situ* tvořených komplexů s Cu²⁺ ionty byly testovány v Henryho reakci a opět byla nalezena vysoká stereoselektivita. Za důležitý výsledek považuji rovněž příspěvek ke studiu struktura-katalytická aktivita, kterou studované sloučeniny nabízely a disertant využil. Všechny nové sloučeniny byly perfektně identifikovány a charakterizovány a to včetně optické rotace pro látky chirální. Výsledky této disertace jsou po vědecké stránce kvalitní, jak ostatně dokazují i publikace v renomovaných mezinárodních časopisech. Mgr. Panov cíl disertační práce beze zbytku splnil. Ještě bych se jen zeptala, zda by mohly 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ony katalyzovat i aldolizaci?

Po formální stránce obsahuje disertace všechny požadované kapitoly, text je jasný a stručný a grafická úprava je pěkná. Počet chyb a nepřesností v textu je nepatrný, takže je uvádět v posudku nebudu. Výtku mám k některým schématům (např. 44), kde není vyjádřena konfigurace asymetrických uhlíků a přesné informace se musejí dohledávat v textu a experimentální části. V kapitole Výsledky a diskuse zejména v té části popisující aktivitu 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů bych očekávala porovnání s doposud publikovanými výsledky a bylo by dobré, kdyby je Mgr. Panov přednesl v diskusi na obhajobě.

Závěr

Předložená disertační práce, výsledky v ní uvedené i její věcné a formální zpracování, jsou důkazem, že Mgr. Panov je schopen samostatné vědecké práce. Z těchto důvodů doporučuji podle §47, odst. 4, zákona č. 111/1998 Sb. přijetí disertační práce Mgr. Illii Panova k obhajobě.



V Praze dne 10. prosince 2011

Prof. Ing. Jitka Moravcová, CSc.