

## Oponentský posudek disertační práce Ing. Jiřího Tydliána: Syntéza a využití opticky aktivních derivátů imidazolinu.

Imidazoliny našly řadu uplatnění ve farmakochemii a jako ligandy v enantioselektivní katalýze přechodnými kovy. Jedná se proto o tematiku velmi aktuální. Předkládaná dizertační práce je pokračováním studia syntézy a katalytických vlastností chirálních imidazolinů, které probíhá ve skupině doc. Bureše. Navazuje na zjištění, že *N*-substituované imidazoliny, odvozené od diaminokafry nesoucí v poloze 2 pyrid-2-ylový zbytek, jsou účinnými katalyzátory Henryho reakce s ee až 67%. Dizertační práce Ing. Tydliána rozšiřuje původní strukturu na imidazoliny odvozené od dalších dvou diaminů a zavádí nové substituenty do polohy 2 a na atom dusíku imidazolinového jádra.

Výchozími látkami pro přípravu imidazolinů byly příslušné nitrily, které byly nejprve převedeny na imidoestery a to buď v podobě solí reakcí s alkoholem a chlorovodíkem, nebo byly generovány *in situ* reakcí nitrilu s methoxidem sodným v methanolu. Nové imidazoliny pak byly připraveny jejich kondenzací se třemi chirálními diaminy, (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminem, (1*R*, 2*S*, 3*R*)-kafrdiaminem a (2*S*)-3-fenylpropan-1,2-diaminem. Následnou *N*-acylací nebo alkylací byly připraveny *N*-substituované deriváty.

Imidazoliny odvozené od (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu byly *N*-benzylvány, zatímco v ostatních dvou případech, na základě z předchozích zkušeností ve skupině, byla provedena *N*-anisoylace. Směs regioisomerů, které vznikly anisoylací, se ve většině případů povedlo rozdělit sloupcovou chromatografií. Přitom byla pozorována hydrolýza na odpovídající amino-amidy. Hydrolýza byla nejvýraznější v případě derivátů odvozených od cyklohexandiaminu, a proto znemožnila využití těchto látek jako ligandů při enantioselektivní katalýze Henryho reakce. Hydrolýza byla zvláště patrná u derivátů nesoucích elektroakceptorní šestičlenný heterocykl v poloze 2 imidazolinového jádra. U vybraných sloučenin jednotlivých strukturálních typů byla potvrzena struktura a absolutní konfigurace pomocí rentgenové strukturální analýzy. Celkem bylo připraveno 20 *N*-nesubstituovaných a 22 *N*-substituovaných imidazolinů.

Imidazoliny odvozené od kafry a (2*S*)-3-fenylpropan-1,2-diaminu spolu s několika zástupci amino-amidů pak byly testovány jako ligandy při enantioselektivní Henryho reakci za podmínek, které umožňují přímé srovnání s jinými dříve připravenými ligandy. S deriváty odvozenými od kafrdiaminu bylo dosaženo chemických výtěžků 8-98% a 0-41% ee, zatímco

u derivátů (2*S*)-3-fenylpropan-1,2-diaminu to bylo 41-98% a 0-26% ee. Poněkud překvapivě poskytl jeden ze tří okrajově testovaných amino-amidů (**41a**) nejvyšší ee (42%).

Po formální stránce je práce členěna obvyklým způsobem. Zahrnuje obsáhlý obecný úvod do problematiky, kde jsou popsány metody přípravy imidazolinů a jejich využití jako ligandů v katalýze. Naproti tomu část „výsledky a diskuse“ je velmi stručná (pouhých 17 stran) a odpovídá dvěma zveřejněným publikacím, jichž je Ing. Tydlitát spoluautorem. Nově připravené látky jsou vhodným způsobem charakterizovány. Práce obsahuje 110 literálních odkazů a je doplněna přílohami, které tvoří GC/MS záznamy, <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektra připravených látek a separáty dvou publikovaných prací.

Jako v každé práci tohoto typu se zde objevilo několik drobných formálních nepřesností, z nichž některé uvádím:

Str. 15: O *meso* formu se jedná pokud  $R_1 = H$ .

Str. 28, Tabulka 5: Není jasné, kterých alkenů se uvedená data týkají.

Str. 101: Bylo by lépe dát označení *cis/trans* pro regioisomery **a, b** do uvozovek.

Str. 106: Ve většině případů byl zaznamenán vznik dvou regioisomerů **a** a **b** ... . V experimentální části chybí **32b** a **34a**. Není jasné, zda v těchto případech druhý regioisomer nevznikl, nebo se ho nepodařilo izolovat.

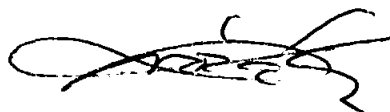
Celkově lze konstatovat, že Ing. Jiří Tydlitát odvedl velké množství experimentální práce, připravil řadu nových chirálních imidazolinů a jejich testováním jako ligandů v enantiselektivní katalýze přispěl k poznání vztahů mezi jejich strukturou a katalytickou aktivitou. Podle mého názoru je však část výsledky a diskuse příliš stručná. V disertační práci je možno uvést a diskutovat věci, které se do publikace nevešly. I když nepochybuji o tom, že si Ing. Tydlitát při syntéze a především čištění připravených látek prožil své, nemohu se rovněž ubránit dojmu, že se jedná o práci poněkud rutinní: Použité syntetické a analytické metody byly ve skupině školitele vypracovány již dřív. Cílem práce bylo srovnat účinnost nově připravených ligandů při Henryho reakci s těmi stávajícími, ale přijde mi škoda, že se autor nepokusil využít tyto ligandy také v některé z dalších reakcí. V teoretickém úvodu své disertační práce jich uvedl celou řadu (allylová substituce, konjugovaná adice, adice dialkylzinku na karbonylovou skupinu, ... ).

Prosím o zodpovězení těchto dotazů:

- Je možno na základě doposud získaných informací zobecnit, jak ovlivňuje struktura ligandu enantioselektivitu Henryho reakce při katalýze imidazolinovými komplexy mědi? Jaké další možnosti vidíte pro rozvoj imidazolinových ligandů a jejich aplikace?
- Výsledky získané při použití amino-amidových ligandů **42a**, **42b** na jedné straně a **41a** na straně druhé jsou poněkud překvapující. Máte pro to vysvětlení a vidíte smysl v dalším studiu těchto ligandů?

Přes uvedené výhrady považuji disertační práci Ing. Jiřího Tydlitáta za kvalitní vědecké dílo, které rozšířilo poznatky o chirálních imidazolinových ligandech. To dokazuje i publikace dvou prací v renomovaných časopisech oboru. Ing. Tydlitát prokázal, že je dobrým syntetikem, který je schopný samostatné vědecké práce. Jeho disertační práci proto **doporučuji k obhajobě**.

V Praze 22. 1. 2014



Prof. Ing. Dalimil Dvořák, CSc.



UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE  
Prírodovedecká fakulta  
Katedra organickej chémie

doc. RNDr. Martin Putala, PhD.

Mlynská dolina CH2  
842 15 Bratislava 4

tel.: +421 2 60296 323

fax: +421 2 60296 337

e-mail: putala@fns.uniba.sk

http://www.fns.uniba.sk/?kor



**Oponentský posudok k dizertačnej práci Ing. Jiřího Tydlidáta  
„Syntéza a využití opticky aktivních derivátů imidazolinu“**

Predložená dizertačná práca je zameraná na prípravu série chirálnych derivátov s 4,5-dihydro-1*H*-imidazolovým skeletom, ich charakterizáciu a aplikáciu ako ligandy v stereoselektívnej katalýze Henryho reakcie. Zvolená téma je aktuálna, vhodne naväzuje a ďalej rozvíja poznatky v tejto oblasti dosiahnuté na školiacom pracovisku.

Teoretická časť práce prináša na 40 stranách rozsahom primeraný prehľad základných vlastností, metód prípravy 4,5-dihydro-1*H*-imidazolových derivátov a najmä ich aplikácie v katalýze organických reakcií. Odkazy na použitú literatúru sú dostatočne početné a aktuálne, na základné vlastnosti by som však očakával odkazy skôr z prehľadových článkov a sérií monografií ako napr. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, než z pôvodnej práce zo školiaceho pracoviska. V spracovaní tejto časti práce vidím viacero formálnych nedostatkov, ktoré uvádzam nižšie. Keďže doktorand sa obmedzil uvádzaním výsledkov s použitím najúčinniejšieho katalyzátora, tak z pohľadu cieľov práce postrádam väčšiu pozornosť venovanú štruktúre imidazolínových ligandov a tým unikla tým možnosť vyhodnotenia vzťahu medzi štruktúrou ligandov a účinnosťou katalyzátorov ako potenciálna pridaná hodnota literárneho prehľadu.

Diskusia výsledkov práce je rozdelená do piatich podkapitol na pomerne skromných 17 stranách. Kým prvá podkapitola je akýmsi úvodom a anotáciou k uskutočneným syntézam cielených imidazolínov, ďalšie tri podkapitoly sa venujú príprave, charakterizácii štruktúry a vlastnostiam jednotlivých sérií imidazolínov. Samotné syntézy sú slabo diskutované, zo schém nie sú zrejmé pomery činidiel a v niektorých prípadoch ani syntetický prístup, ktorým boli konkrétne deriváty pripravené. Pomery činidiel je pomerne zložité vyčítať aj z experimentálnej časti práce, kde na to treba kombináciu aspoň 3 rôznych strán. Osobitne sú diskutované len syntézy poskytujúce veľmi nízky výťažok. Opodstatnený by však bol komentár ku všetkým syntézam, ktoré viedli k izolácii produktu v menšom ako 70-80 % výťažku. Na druhej strane je presvedčivo potvrdená štruktúra pripravených imidazolínových derivátov, vrátane využitia pokročilých NMR techník a v 10 prípadoch aj pomocou röntgenovej štruktúrnej analýzy. Celkovo bolo pripravených 38 stereoizoméren čistých imidazolínových derivátov a 8 od nich odvodených substituovaných diamínov. Ich novosť je zistiteľná len konfrontáciou s databázami, doktorand udáva 42 pripravených a z toho 22 nových imidazolínov. V poslednej podkapitole sú uvedené výsledky stereoselektívnej katalýzy jednej modelovej Henryho reakcie s využitím 17 pripravených chirálnych ligandov. Oceňujem diskusiu vplyvu štruktúry na výťažnosť a stereoselektivitu reakcie, porovnanie s predchádzajúcimi výsledkami je však veľmi zaobalené. Prehľadnosti uvedenia výsledkov by opäť pomohlo prezentovať štruktúru ligandov inak než len číslami zlúčenín.

Prvý významný prínos práce vidím v príprave a charakterizácii troch nových sérií chirálnych imidazolínov a objasnení ich základného spôsobu rozkladu. Oceňujem dočistenie a úplnú charakterizáciu aj menej stabilných derivátov. Druhý prínos vidím v určení katalytickej a stereoselektívnej účinnosti týchto imidazolínov ako ligandov v katalýze Henryho reakcie, a to v logickej náväznosti na predchádzajúcu štúdiu

s gáľrovými imidazolínmi zo školiaceho pracoviska. Hoci všetky doktorandom pripravené ligandy viedli k produktu s nižším enantioselektívnym nadbytkom než najúčinnejší ligand z predchádzajúcej série, zrealizovaná štúdia prispela k bližšej charakterizácii vplyvu stérických vlastností imidazolínových ligandov na priebeh modelovej katalyzovanej reakcie. Aj na týchto sériách imidazolínov bolo v súlade s predchádzajúcimi publikovanými pozorovaniami potvrdené, že voľbou regioizoméru imidazolínu sa dá ovplyvniť, ktorý enantiomér nitroalkoholu vzniká v nadbytku. Význam výsledkov práce podčiarkuje ich publikovanie v podobe dvoch článkov v kvalitných časopisoch (*Synthesis* a *Tetrahedron Asymmetry*). Ciele práce boli splnené až na elektrónový tuning ligandov.

K predloženej dizertačnej práci mám tieto vecné pripomienky:

- 1) V práci chýba úvod. Teoretická časť práce je rozdelená do 5 kapitol, pričom prvá z nich je tiež nazvaná teoretická časť. Kapitola 4 (Aplikácie imidazolínov v organickej syntéze) by mala byť podkapitolou 3. kapitoly (Aplikácie imidazolínov) a mala by byť skôr nazvaná Aplikácie imidazolínov v organickej katalýze a logickejším by bolo v nej triedenie podľa typu katalyzovanej reakcie a nie podľa použitého kovu a to navyše v nesystematickom poradí. Podkapitola 4.10 (Imidazolín ako východisková látka pre syntézu diamínov) by mala byť vzhľadom na obmedzený syntetický význam presunutá pod vlastnosti imidazolínov. Kapitola 5 je len zhrnutím kapitoly 4 a preto by mala byť jej súčasťou.
- 2) V niektorých schémach (napr. 10-12, 14-17, 21-24) nie je uvedené, aké boli skupiny R – R<sup>n</sup>, Ar, čo sťažuje orientáciu čitateľa o rozsahu aplikovateľnosti reakcie. V tabuľke 5 (str. 28) nie je zrejmé, o oxidáciu akého alkénu/alkénov ide. V niektorých schémach zase chýbajú výťažky (schémy 19, 20, 22). V schémach 80 a 81, opisujúcich výsledky práce, nie je uvedené, aké boli O-alkylové skupiny v použitých hydrochloridoch imidátov.
- 3) Prehľadnosť práce ďalej znižuje nepoužitie číslovania zlúčenín v teoretickej časti a dva druhy číslovania v experimentálnej časti.
- 4) Vzájomná premena medzi *cis*- a *trans*-izomérmí 4,5-disubstituovaných imidazolínov nie je racemizáciou ale epimerizáciou (str. 15 a 16). Ich úplná stereoisomerizácia sa dá tiež označiť ako stereomutácia. V celej práci sú nesprávne používané pojmy optická čistota a optický výťažok - v rozpore s tým, ako sú tieto pojmy definované v Basic terminology of stereochemistry (Odporúčania IUPAC 2006).
- 5) V podkapitole 2.2.1 Kondenzácie s imidoesterami (str. 19) sú spomínané tri syntetické cesty. Druhé dve nie sú bližšie rozvedené, hoci aj práve takéto metódy boli použité na prípravu imidazolínov v samotnej dizertačnej práci.
- 6) Reakcia aziridínov s nitrilmi (Schéma 22, str. 23) nie je priamo [3+2]-cykloadíciou, ale až reakcia nitrilu s azometín-ylidom, *in situ* vznikajúcim z aziridínu. Ďalej je vhodnejšie hovoriť o 1,3-dipolárnej [ $\pi 4 + \pi 2$ ]-cykloadícií.
- 7) V prehľade syntéz imidazolínov mi chýbajú napr. literárne odkazy (a) Crouch, R. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2387; (b) Ishihara, M.; Togo, H. *Synlett* **2006**, 227; (c) Nakamura, S.; Maeno, Y.; Ohara, M.; Yamamura, A.; Funahashi, Y.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2960; pričom posledný z nich prináša principiálne novú metódu stereoselektívnej reakcie imínov s izokyanooctanmi.
- 8) Heckova (4.2.1), Suzukiho reakcia (4.2.2) a hydroarylácia alkénov (4.2.6) nie sú katalyzované paládnatými iónmi ale komplexami Pd(0). Vo všetkých prípadoch by bolo vhodnejšie hovoriť o katalýze komplexami než iónmi.
- 9) Pri uvádzaní *ee* produktov reakcií je vhodné uviesť znamienko optickej otáčavosti. To by umožnilo porovnať, či ligandy L8 a L9 s opačnou konfiguráciou na uhlíku imidazolínu nesúcom *terc*-butylovú skupinu vedú ak k preferencii opačného enantioméru produktu.
- 10) Hoci to nie je obvyklé, v dizertačnej práci môžu byť uvedené aj už opísané syntézy známych látok, najmä ak je to dôležité v rámci výskumnej skupiny. Potom však musia byť charakterizované aspoň <sup>1</sup>H NMR spektrom, teplotou topenia, špecifickou otáčavosťou a tieto porovnané s literárnymi údajmi. Charakterizácia pomocou GC-MS nie je postačujúca. Týka sa to primerane zlúčenín v podkapitole 6.2.

a 6.3. Absencia porovnania charakteristík pripravených známych látok s literárnymi údajmi je vážnym nedostatkom práce. Špecifickú otáčavosť treba porovnávať v tom istom rozpúšťadle (zlúčenina 5).

- 11) Chýba charakterizácia zlúčenín 4, 22, 23, 39 a 40 pomocou elementovej analýzy alebo HRMS.
- 12) Chýba opis izolácie a čistenia látok 39 a 40, vznikajúcich spontánnym rozkladom príslušných imidazolínov.

K predloženej dizertačnej práci mám ďalej viacero formálnych pripomienok:

- 1) Schéma 1 nie je schémou ale obrázkom.
- 2) Skupiny R majú byť číslované horným indexom ( $R^1$ ,  $R^2$ , ...), a to v celej práci. Použitie dolného indexu je vyhradené vyznačenie počtu skupín. Potom vznikajú zvláštne vzorce ako  $R_3COCl$  (str. 22).
- 3) Vyznačenie stereochemie v schéme 16 (str. 21) a tab. 20 (str. 41) je v rozpore s odporúčaniami IUPAC 2006 Graphical representation of stereochemical configuration (ST-1.1.1). Vhodnejšie je naznačiť smerovanie atómov vodíka na atómoch uhlíka v hlave mostíka, ako je to správne vyznačené pri cyklohexanoimidazolínach v experimentálnej časti práce.
- 4) Produkt Henryho reakcie nie je nitroaldol ale nitroalkohol (str. 26).
- 5) Imidazolíny označené číslami 1-4 na str. 15 majú inú štruktúru ako imidazolíny 1-4, označené týmito číslami od str. 61.
- 6) Imidazolíny označené ako L13, L15 a L17 majú identickú štruktúru. Podobne L14, L16 a L18.
- 7) Stereodeskriptory (*R*), (*S*), (*Z*), (*E*) majú byť uvádzané v zátvorkách (str. 36, 44), stereodeskriptor *rac* v kurzíve. Predpona *izo-* sa naopak v kurzíve nepíše.
- 8) *O*-Alkylová skupina má byť v názve esteru alebo imidátu pripojená spojovníkom, napr. etyl-acetát, alyl-imidát (v celej práci).
- 9) V niektorých názvoch chýbajú prípony *-yl* alebo *-o* (pyridínimidazolín na str. 37, diarylfosínfenyl na str. 34).
- 10) V kapitole 4.2.8 (str. 40) sa jedná o acetoxyáciu a nie acetyláciu.
- 11) Aj *aroyl* je *acyl* (str. 40 a 100), *benzyl* však *acylom* nie je (tab. 44, str. 65).
- 12) „*terc*-Amyl-OH“ (str. 41) je nevhodné pomiešanie názvu a vzorca. Kým v názve sa má použiť predpona *terc-*, v skratkách zase *t-* a nie kombinácia názvov a skratiek (nesprávne *t*-butyl v použitých symboloch a skratkách).
- 13) Namiesto „hydrogen transfer“ (4.3.2), „brine“ (str. 57), „vysekurovaný“ (str. 64) treba použiť český termín.
- 14) Vzorec komplexu K17 má na rozdiel od K16 na str. 43 má formálne nesprávne vyznačenú koordinačnú väzbu Ru-N.
- 15) V ligande L28 (str. 44) nie je vyznačená konfigurácia na binaftalénovej jednotke.
- 16) Fenylové skupiny substrátov sa v schéme 55 (str. 47) premenili na R1, R2 a Ar.
- 17) Nie je zrejma *trans*-konfigurácia trisubstituovaného alkénu v prvom pokuse v tab. 33 (str. 50). V takýchto prípadoch sa majú použiť stereodeskriptory (*E*)/(*Z*).
- 18) Skupinové názvy sa na rozdiel od angličtiny píše ako jedno slovo (napr. metylvinylketón). Namiesto poskladania slov za sebou (ako sa to robí v angličtine), ich treba vhodne usporiadať a skloňovať (napr. nie tiofén imidoester hydrochlorid ale hydrochlorid tiofénového imidoesteru, nie gáfordiamín hydrochlorid ale hydrochlorid gáfrového diamínu, a pod.).
- 19) V experimentálnych postupoch sa neuvádza názov aparatury ale metóda. Napr. rozpúšťadlo sa odparuje za zníženého tlaku a nepíše sa, že na vákuovej odparke, alebo zrazenina sa odsaje za zníženého tlaku a nie je podstatné, že na Büchnerovom lieviku.
- 20) Podľa aktuálnych názvoslovných odporúčaní IUPAC (IUPAC Nomenclature of Organic Compounds, Recommendations 1993, R-2.4.1.1 sa pri kondenzovaných sa hláska *-o* v názve prikondenzovaného kruhu nevypúšťa, ani keď nasledujúce slovo začína samohláskou. Preto má byť cyklohexanoimidazolín a benzoimidazol a nie cyklohexanimidazolín a benzimidazol. Okrem toho tvorba názvov čiastočne nasýtených heterocyklov príponou *-olín* nie sú aktuálnou verziou pravidiel podporované. Vo forme

všeobecného triviálneho názvu je však použitie názvu imidazolín akceptovateľné. Problémom je, že existuje viacero izomérnych imidazolínov a nie len 4,5-dihydro-1*H*-imidazol, ako sa tvrdí na str. 15.

- 21) Pre vyznačenie prítomnosti fluóru v organických zlúčeninách sa používa predpona fluór- a nie fluoro- (na rozdiel od angličtiny). Predpona fluoro- sa používa pre označenie fluoridovej skupiny/ligandu.
- 22) Signály protónov v <sup>1</sup>H spektre derivátov odpovedajúcich 2-pyridylovej a izochinolín-1-ylovej skupine (napr. **13** a **36**) štiepené dvoma *orto*-interakciami len pripomínajú triplet, majú byť označené ako dd.
- 23) Retenčné časy na obrázku 4 (str. 96) nie sú čitateľné.
- 24) Imidazolín **34b** je pyrimidínový a nie pyridínový derivát (str. 106).
- 25) V tabuľke 53 (str. 97) prípravy *N*-anizoylimidazolínov chýbajú údaje o 2-(2-tienyl)ových derivátoch **31a** a **31b** (z postupov opísaných na str. 82).

K autorovi dizertačnej práce mám tieto otázky:

- 1) Stretli ste sa v literatúre s vzájomnou variáciou konfigurácie na uhlíkoch imidazolínu a ďalších stereogénnych jednotiek naviazaných na imidazolín (ako sú imidazolíny **L13**, **L14**, **L26**)? Ako to môže ovplyvniť stereochemický priebeh katalyzovanej reakcie?
- 2) Na čo je potrebná následná protonizácia pri Friedelovej-Craftsovej alkylácii pyrolov s nitroalkénmi a ako sa realizuje?
- 3) Ako si predstavujete priebeh napr. Heckovej reakcie, ak sa k imidazolínovému ligandu ako zdroj paládia použije paládnatá soľ?
- 4) Aká je konverzia, resp. čo sú vedľajšie produkty Henryho reakcie podľa tabuľky 56 (str. 107), ak je výťažok nitroalkoholu nižší ako 90 %?
- 5) Aké by ste navrhli ďalšie štruktúrne modifikácie chirálnych imidazolínov, ktoré by mohli viesť k vyššej stereoselektívnej účinnosti v modelovej Henryho reakcii? Aké vidíte možné smerovanie vami uskutočneného výskumu syntézy a aplikácie chirálnych imidazolínov?

Hoci je dizertačná práca zaťažená viacerými prezentačnými nedostatkami, v rámci jej riešenia boli dosiahnuté hodnotné výsledky premietnuté do kvalitného publikačného výstupu. Práca prináša hodnotný komplex výsledkov s prínosom pre ďalší rozvoj vedy v tejto oblasti a preukazuje schopnosť doktoranda vedecky pracovať. Práca spĺňa podmienky kladené na doktorandské dizertačné práce.

Na základe toho po úspešnej obhajobe odporúčam udelenie vedecko-akademickej hodnosti "philosophiae doctor" (PhD.).

V Bratislave, dňa 5. januára 2014.



doc. RNDr. Martin Putala, PhD.



**University of Łódź,**  
**Department of Organic & Applied Chemistry**  
Tamka 12, 91-403 Łódź, POLAND  
Tel. (48) (42) 635 57 69  
Fax: (48)(42) 665 51 62  
e-mail: romanski@uni.lodz.pl



Dr hab. Jarosław Romański, Associate Prof.

### Review

on the PhD Thesis entitled

"Synthesis and application of optically active imidazoline derivatives"

by Mr. Jiří Tydlitát (University of Pardubice, Czech Republic)

The reviewed work was prepared by the Candidate under supervision of Professor Filip Bureš, which is well known as an outstanding specialist in the field of synthesis and application studies on optically active organic compounds as well as design and synthesis of organic materials.

Submitted for review PhD Thesis of Mr. Jiří Tydlitát consists of 4 main parts (102 pages). In particular, the theoretical part (41 pages) contains the recent developments in the presented field of study, experimental part (36 pages) - description of procedures and spectral data, results and discussion part (17 pages) - comments and remarks of results, finally conclusions (2 pages) and cited literature (6 pages with 110 references). Moreover, in 'Annex' the reader can find supplementary data on a series of reprints of NMR- and MS-spectra, and copies of two full papers published in the prestigious, internationally recognized chemical journals.

The theoretical part, which is preceded by a clearly outlined aims of the research and a brief summary, allows the reader to get a good insight into recent problems related to the chemistry of imidazoline compounds which contains short general overview, preparation methods and application in organic synthesis, mostly in enantioselective reactions. There are placed many short subchapters in which the Candidate presents mainly preparation of imidazolines via 1,2-diamines, accompanied by short



description of six other methods. Furthermore, the reader can find applications of imidazoline compounds in selected reactions. The Candidate focused on the enantioselective synthesis which fits with his research interest. However, this part contains a kind of review with too many examples of various reactions catalyzed by selected metals. In my opinion, the Candidate should concentrate his attention only for limited examples of asymmetric reactions catalyzed by metals and describe them in details, *e.g.*, Cu-catalyzed aldol and nitroaldol reactions.

The experimental part has a classical form and the Candidate described in details all requested procedures for preparation of starting materials and final target compounds. All compounds are described very carefully. In this part I found only one minor editing errors, which concerns the numbering of compounds (mixed Roman and Arabic numerals) which, in my opinion, should be used in the uniform style.

In the essential part of PhD Thesis concerning results and discussion giving the reader the full description of Candidate's research mainly in the field of synthesis of optically active imidazoline derivatives, in addition with application in the asymmetric version Henry (nitroaldol) reaction. In recent years, the elaboration of diverse methods useful for preparation catalysts and organocatalysts is the one of most important part of organic synthesis. Therefore, there is a still challenge in order to design and prepare the best catalyst for enantioselective synthesis. The Candidate describe an elegant methodology to synthesize a series of optically active catalysts using the enantiomerically pure diamines as starting materials. Obtained imidazolines derivatives were N-functionalized by acylation or alkylation. Well documented characterisation of all new compounds is discussing by Candidate in details using adequate spectroscopic and analytical methods. Additionally, the reader can find several X-ray structures for unsubstituted and for N-substituted products. It is necessary to mentioned that quick insight into the literature data showed that obtained derivatives of imidazoline derivatives functionalized with aliphatic substituents at position C-4 and C-5 represent a new series of optically active molecules. The Candidate described also formation of regioisomers and their

separation in the case of camphor- and benzylimidazolines. Despite the fact of the instability (hydrolysis) of the products there is no further and deeper discussion about the ratio of regioisomers formation. This problem is closely related with the tautomeric forms of N-unsubstituted imidazoline system and it is nicely visible in X-ray structures for compounds **18** and **20**, however the candidate has not commented on this issue. It could be an interesting question, why in some cases the expected 1:1 ratio is found but in other not, especially for anisoyl-derivatives of **18** and **20** (see X-rays of **27b** and **31b** assigned for minor regioisomer). In my opinion, only further studies, *e.g.*, changes of the reactions conditions, allow to answer this question. Furthermore, the Candidate show the application of prepared catalysts for asymmetric variant of Henry reaction and in this case the enantioselectivity is rather moderate or low. On this stage of research the Candidate choose only one model reaction and tested several ligands under the same reaction conditions. The camphor-derived ligands were used as mixtures of regioisomers, but the Candidate describe the separation and characterization for each regioisomer. This is quite surprise why for the examination of ligands the mixtures of regioisomers were utilized not single isomer. It is very seldom to find an appropriate catalyst (ligand) just in the one model reaction and the usage of regioisomeric mixtures make the research more complex, but in this case I recommend further in-depth investigation. In conclusions, on the end of this part of PhD Thesis, the Candidate clearly summarized his achievements.

Finally, the list of cited literature, being an important part of any scientific paper, is well prepared and reflects properly the most significant contributions of other groups to the studied subject.

It is worth of mentioning, that the major part of the work performed by the Candidate has already been elaborated in the form of two full papers in peer-reviewed journals *Synthesis* and *Tetrahedron: Asymmetry*.

In summary, the work presented in the PhD Thesis Mr. Jiří Tydlitát should be considered as a well done contribution to better knowledge on this class of nitrogen-

heterocycles. Collected results are important not only from the point of view of fundamental characteristics of this class of heterocycles but also enables the chemists better understanding of the influence of the structural factor, especially in the scope of asymmetric synthesis.

In my opinion, despite my comments and remarks, the reviewed PhD Thesis fulfils all requirements expected for a scientific elaboration, which should be considered as a proper base for graduation with the PhD title in chemistry at University of Pardubice and opens the way to the planned defence. The Candidate is recommended to admit the 'PhD defence' regarding to applicable rules, which planned for a beginning of the year 2014.



/J. Romański/

Łódź, January 8<sup>ed</sup>, 2014