



ÚOCHB AV
IOCB PRAGUE

Ústav organické chemie a biochemie
Akademie věd České republiky, v. v. i.
Institute of Organic Chemistry and Biochemistry
of the Czech Academy of Sciences

Posudek oponenta diplomové práce

Autor: Bc. Gabriela Perglová

Téma: **Syntetické transformace zprostředkované DPZ katalyzátorem**

Školitel: prof. Ing. Filip Bureš, Ph.D.

Předložená diplomová práce Bc. Gabriely Perglové zkoumá aplikační potenciál katalyzátoru DPZ z dílny prof. F. Bureše v nejrůznějších fotoredoxních organických transformacích. Práce je členěna standardním způsobem do tří částí, a to na teoretickou část (24 stran), experimentální část (4 strany) a výsledky a diskusi (8 stran).

Práce je sepsána klasickým stylem s logickou návazností jednotlivých kapitol. Teoretická část nejprve seznamuje se základními principy fotoredoxní katalýzy, uvádí příklady organokovových a organických fotokatalyzátorů a nakonec se, v souladu s cíli práce, zaměřuje na doposud popsané aplikace DPZ v různých chemických transformacích. K nepřesnosti došlo v kapitole 1.6.2, kde autorka v textu píše „...a objemnou guanidiniovou sůl NaBARF (16)...“, NaBARF je však polyfluorovaný boran použitý pro svou afinitu vůči karbonylovému kyslíku. U organokovových katalyzátorů bych si dovilil poukázat na průlomovou práci z dílny prof. D. MacMillana, Princeton University (*Science*, **2017**, 358, 1185-1187).

Experimentální část nejprve obecně popisuje použité přístroje. Zde však naprosto chybí popis pro tuto práci kritického zařízení – zdroje LED záření. Jedná se o stočený LED pásek? Jaký je výkon LED zdroje ve wattech a jeho frekvenční rozsah? Tuto charakteristiku jsem neobjevil ani v dalším textu. Na dalších třech stranách jsou popsány izolované produkty včetně reakčních postupů a analýz. Zde bych pro přehlednost a rychlou orientaci ocenil vložení reakčních schémat, prostor na to je.

Autorka předkládané práce zkoumala aplikační potenciál fotokatalyzátoru DPZ v pěti různých jedнокrokových reakcích, vycházejících z komerčně dostupných chemikálií. Dle uvedeného, příprava klíčového DPZ byla dříve vyvinuta a patentována školitelem, předpokládám tedy, že autorka tento katalyzátor sama nepřipravovala. Studované téma tedy prověřilo spíše autorčiny analytické než syntetické schopnosti. K analýzám produktů mám několik poznámek:

- V Experimentální části 2.2 by bylo dobré při vypisování spekter sjednotit styl; používat buď dlouhé nebo krátké pomlčky, uvádět signály v $^1\text{H NMR}$ někde na tři desetinná místa je zbytečné.
- U derivátu **99** chybí poznámka, že jeden uhlík nebyl ve spektru nalezen.
- Autorka používá při vypisování MS spekter ve všech případech zápis $[\text{M}^+]$ - zřejmě myšleno pro tzv. molekulový pík, což však není korektní. Je třeba vždy zapsat $[\text{M}+\text{NĚCO}]^+$ (H, Na, K, rozpouštědlo, atd.), tedy např. $[\text{M}+1]^+$, nebo $[\text{M}^+]$. U derivátu **99** je u ionizace pomocí EI uvedeno $[\text{M}^+]$, správně by zde mělo být $[\text{M}^+]$, podobně je tomu tak u všech ostatních připravených derivátů analyzovaných EI ionizací. U EI spekter bývá rovněž dobrou praxí označit nejintenzivnější signál symbolem (100 %). Stojí za povšimnutí, že u MALDI spektra derivátu **99** je poměrně překvapivě uvedena totožná hmota jako u ionizace EI technikou – o jaký strukturní ion viditelný v MS se dle autorky v tomto případě jedná? Z přiloženého spektra vyplývá, že se jedná pouze o minoritní ion, dle mého názoru by bylo lépe zapsat sousední dominantní $[\text{M}-1]^-$ ion.

Příklad optimalizace reakčních podmínek C-N couplingu ukazuje, že autorka postupuje systematicky, logicky. Experimenty jsou plánovány tak, aby jednoznačně potvrdily či vyvrátily, navrhovanou hypotézu fotoiniciace studované reakce, například i zařazením blank experimentů. Autorka krom jiného došla k závěru, že původní hypotéza se nepotvrdila a že se pravděpodobně jedná o mechanismus klasické $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, což samozřejmě není



ÚOCHB AV IOCB PRAGUE

Ústav organické chemie a biochemie
Akademie věd České republiky, v. v. i.
Institute of Organic Chemistry and Biochemistry
of the Czech Academy of Sciences

zdaleka tak zajímavé pro budoucí publikování výsledků. To prokazuje cenný kritický přístup autorky k výzkumné práci, nezbytný k předpokladu pro samostatnou práci.

Jelikož je navržený mechanismus studovaného C-N couplingu S_NAr a dle popisu zpracování reakce dochází pouze k extrakci a sušení, neměl by být zásaditý produkt uváděn jako jeho sůl.HI?

I když jsou v současnosti již dostupné metody pro selektivní deuterace/tritiace aldehydové skupiny (např. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7808–7812; *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2226–2230), je uvedená syntetická příprava N-formyl/acyl sekundárních aminů, z mého pohledu, zajímavá právě pro cílenou přípravu selektivně 2H -značených sloučenin. Pokud by se podařilo rozšířit spektrum připravených 2H -značených substrátů, stálo by za to práci publikovat.

Nové metody vedoucí k tzv. izotopovému *late-stage-labeling* značení biologicky aktivních látek jsou vždy žádané, obzvláště pokud svými mírnými reakčními podmínkami umožňují přechod z deuteracních do tritiacních podmínek. Zájem o aplikační testování DPZ katalyzátoru pro zavádění izotopu vodíku – deuteria – může mít tedy skutečný aplikační přínos. Především zavádění deuteria na C- sp^3 je obecně výzvou, konkrétně pro značení aminů je dostupná např. metoda Runano@PVP/D₂ (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 230–234), avšak určitým limitem je komerční nedostupnost Ru katalyzátoru. Autorkou uvedené první příklady 2H -značení aminů mají zajímavý potenciál využití. Vzhledem k použití D₂O jako zdroje izotopu bude přenositelnost do tritiových experimentů výzvou, nikoliv však nemožná. Vzhledem k nezbytnosti generování T₂O redukcí PtO₂ tritiovým plynem, bude klíčový úspěšný experiment s poměrem rozpuštědel dioxan/D₂O minimálně 100:1. V tomto smyslu může laboratoř oponenta případně nabídnout určitou součinnost.

Autorka dále testovala DPZ i v Sonogashirově reakci za účelem tvorby vazby C-C dle analogie s citovanou prací prof. Deola (*J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11080–11093). Reakce neposkytovala kýžený produkt. Ovšem tvrzení, že výše citovaná práce je tímto nedůvěryhodná, je poměrně odvážné, jelikož autorka používá v reakci jak jiný fotokatalyzátor (chtělo by to provést totožný experiment s původním DA1 fotokatalyzátorem), tak zdroj LED [G.P.: Royal Blue LED (asi 3W?) vs. Deol: 16W white LED] - rozdíl v předané energii do malého reakčního objemu (2 mL) je naprosto dramatický.

Jak jsem již zmínil, chybí specifikace použitého LED zdroje klíčového pro tuto práci a přesné uspořádání reaktor-LED zdroj. Pro vyšší efektivitu práce při základním screeningu reakčních podmínek lze doporučit například cenově dostupný *high throughput* Aldrich® Micro Photochemical Reactor. Pro LED zdroje o vyšším příkonu pak A 34 W Kessil H150 blue LED, u které je však již třeba zajistit chlazení reakce atd. Samozřejmě jsou na trhu dostupná i plně integrovaná zařízení – např. Penn PhD Photoreactor M2. Uvažovala autorka použití výkonnějšího zdroje pro podpoření reaktivity u reakcí, které neprobíhaly?

Lze uvažovat o recyklaci DPZ – degradace vs. zachování účinnosti?

Diplomová práce přesně cituje 64 literárních zdrojů, což je pro DP dostatečný rozsah. Většina citací je z poslední dekády, což dokládá aktuálnost rozvíjejícího se oboru fotoredoxní katalýzy.

Všechna schémata a obrázky struktur jsou zpracovány jednotně a velmi přehledně. Rovněž uvedená spektra jsou zpracována na dobré úrovni. Práce je celkově sepsána přehledně a pečlivě. Všechny závěry jsou podloženy a v rámci možností diskutovány. Jako v každé DP, i tato obsahuje několik úsměvných překlepů a stylistických nepřesností, jejich koncentrace v textu však není až taková, aby rušila. Nebudu unavovat jejich výpisem, na kvalitu předkládané výzkumné práce nemají vliv.

Téma je moderní a zajímavé, vzhledem k prvotním úspěšným uvedeným výstupům a mírným reakčním podmínkám nabízí potenciál k širšímu aplikačnímu použití minimálně pro izotopové značení molekul těžkými izotopy vodíku. Po další optimalizaci a nalezení podmínek pro rutinní značení biologicky aktivních molekul by mohla být vyvíjená metoda DPZ fotochemie zařazena do toolboxu izotopových laboratoří farmaceutických firem pro značení specifických substrátů.



ÚOCHB ^{AV}
^{CR}
IOCB PRAGUE

Ústav organické chemie a biochemie
Akademie věd České republiky, v. v. i.
Institute of Organic Chemistry and Biochemistry
of the Czech Academy of Sciences

Autorce přeji mnoho úspěchů v budoucí výzkumné práci a školiteli rozvíjení aplikačního potenciálu tohoto tématu.

Závěr:

Cíle diplomové práce byly naplněny beze zbytku. Drobné připomínky a komentáře oponenta neovlivňují hodnotu dosažených výsledků ani nesnižují množství vykonané práce a samotnou diplomovou práci Bc. Gabriely Perglové

doporučuji k obhajobě

a hodnotím ji známkou

B

V Praze, 19.5.2022

Ing. Aleš Marek, Ph.D.