

OPONENTSKÝ POSUDEK DIPLOMOVÉ PRÁCE

Heterogenní enantioselektivní katalyzátory založené na komplexu 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onu a 4-thionu s uhlíčitanem měďnatým

Autor: Bc. Petr Š T Ě P Á N

Diplomová práce Bc. Petra Štěpána se zabývá přípravou dvou typů heterogenních enantioselektivních katalyzátorů *Henryho* reakce a jejich použitím v reakci aromatických aldehydů s nitromethanem. Autor připravil chirální substituované imidazolin-4-ony a 4-thiony v uspořádání *syn* i *anti*; pro přípravu měďnatých komplexů využil příslušné ligandy s *anti* uspořádáním. Poté testoval jejich účinnost jak na konverzi tak i enantiomerní přebytek produktu — nitroaldolu. Práce navazuje na předcházející studium použití měďnatého komplexu ukotveného na blokový kopolymer ve stejné reakci prováděné na ÚOCHT FCHT Univerzity Pardubice.

Práce je členěna do pěti kapitol a je doplněna kvalitně zpracovanými Přílohami záznamů z chirální HPLC, ¹H NMR a FT-IR spekter. Teoretická část přehledně zpracovává téma homogenních a heterogenních katalyzátorů enantioselektivní *Henryho* reakce, podrobně je popsána především syntéza a aktivita komplexů s ligandy imidazolin-4-onového typu. V části věnované heterogenní katalýze je detailně rozebrána problematika recyklovatelnosti komplexů.

Následuje Experimentální část, která se nejprve zabývá přípravou stereoizomerů požadovaných imidazolin-4-onů a 4-thionů. Autor připravil oba ligandy syntézou vycházející z 3-methyl-2-butanonu. Chirální resoluce prováděl jak krystalizací diastereomerní soli (2-amino-2,3-dimethylbutyronitril), tak sloupcovou chromatografií. V další části jsou popsány postupy přípravy komplexů s uhlíčitanem měďnatým. Tyto reakce poskytovaly vesměs uspokojivé výtěžky. Látky jsou charakterizovány ¹H NMR a FT-IR spektry, pevné látky bodem tání a některé i elementární analýzou. V této souvislosti je zarážející výsledek elementární analýzy imidazolin-4-thinového komplexu **10** na straně 33, obsah síry 0. Tato informace není v následující kapitole Výsledky a diskuse komentována. V poslední části je popsáno provedení reakcí čtyř aromatických aldehydů s nitromethanem s využitím připravených katalyzátorů a provedení studie jejich recyklace. Reakční doby byly poměrně dlouhé, několikadenní. Čisté produkty nebyly izolovány a rozboru byly podrobeny zahuštěné a flash chromatografií přečištění reakční směsi. K analýze bylo použito ¹H NMR a poměr enantiomerů byl stanoven metodou chirálního HPLC. Poslední informace je věnována zjištění

rozpuštěného podílu katalyzátoru. Ten je identifikován pouze elementární analýzou, která o složení odparů příliš nevyovídá. Vypočtené elementární složení látky **7** je C, 65,73; H, 7,81; N, 19,16. Bylo z odparů změřeno i ¹H NMR? Bylo vyloučeno, že vzorek neobsahuje zbytkový ethanol?

Kapitola Výsledky a diskuse v první části hodnotí syntetické postupy. Oprávněně dává důraz na optickou čistotu látek. Více otázek vzbuzuje samotné hodnocení enantioselektivní *Henryho* reakce. Vzhledem k nízkým konverzím, možnosti následné eliminace nitroaldolů a vzniku diethylacetalů může být stanovení konverze i enantiomerního přebytku zatíženo chybou. Z textu nevyplývá, zda byly experimenty prováděny opakovaně a jedná se o průměrné hodnoty. Např. v příloze na str. 67 publikované ¹H NMR spektrum pro reakci bifenylo-4-karbaldehydu vychází konverze cca 21 %, v Tabulce 1 na str. 42 je uvedena hodnota 34 %. Jak byla kalkulována konverze v případě přítomnosti diacetalu, jehož vznik je rovnovážnou reakcí? Byla sledována dynamika eliminační reakce při manipulaci se vzorky? Přiložené HPLC chromatogramy nejsou podrobněji komentovány. Ráda bych se proto zeptala, zda byly k dispozici standardy enantiomerů, jak byla zajištěna kontrola separace, že v retenčním čase obou stereoizomerů neeluuji jiné složky záhustku reakční směsi. V chromatogramech jsou patrné významné píky, jedná se o nezreagované aldehydy? Sledovali jste jejich chování při daném HPLC stanovení? Zajímavé je, že HPLC chromatogram pro 1-bifenylo-2-nitroethanol str. 58 při nízké zjištěné konverzi neobsahuje žádné další složky, zatímco chromatogram stejného produktu na str. 62 připraveného s využitím komplexu **10** při vyšší konverzi obsahuje další významnou složku. Chromatogram 1-fenylo-2-nitroethanolu na str. 63 při udané konverzi 98 % v Tabulce 6 str. 48 t nenavědčuje přítomnosti jen 2 % nečistot. Celá problematika by si jistě zasloužila ještě podrobnější studium, protože heterogenní katalýza a možnost recyklace katalyzátorů pro enantioselektivní reakce je velice perspektivním tématem.

Práce je doplněna pečlivě zpracovaným Seznamem literatury.

Po formální stránce jsem v práci mimo několika drobných stylistických chyb našla nesrovnalost v názvu komplexu **10** a názvech všech jeho prekurzorů. Soustavně je opomíjena methylskupina v poloze 2-. Správně se jedná o komplex 5-isopropyl-**2,5-dimethyl**-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-thionu s uhličitanem měďnatým.

Vzhledem k tomu, že diplomant splnil všechny body zadání a prokázal schopnost samostatné tvůrčí práce, hodnotím jeho diplomovou práci s přihlédnutím k rozsahu a

náročnosti provedené experimentální práce jako *výbornou minus*, klasifikace **B** a doporučuji ji k obhajobě.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ludmila Hejtmánková', written in a cursive style.

MVDr. Ing. Ludmila Hejtmánková, Ph.D.
Zentiva a.s. Praha
Pobočka Pardubice-Doubravice

Pardubice 30.5.2018