



**ÚOCHB** AV  
ČR  
**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 práce: **Bc. Jan Mrkvička**  
Téma: **Příprava a katalytické využití 2-(prolin-2-yl)imidazolu**  
Vedoucí práce: doc. Ing. Pavel Drabina, Ph.D.

Předložená diplomová práce Bc. Jana Mrkvičky se zabývá přípravou a vlastnostmi enantioselektivního katalyzátoru na bázi L-prolinu. Téma asymetrické organokatalýzy, která představuje významný nástroj organické syntézy chirálních sloučenin, je stále atraktivní – loni byla za výzkum v této oblasti udělena Nobelova cena za chemii (List, MacMillan).

Diplomová práce je členěna standardním způsobem do čtyř částí, a to na literární rešerši (36 stran), experimentální část (12 stran), výsledky a diskuzi (14 stran) a přílohu s vybranými NMR spektry a HPLC chromatogramy připravených sloučenin (13 stran). Doplněna je obvyklým úvodem, závěrem, seznamem citované literatury i seznamem použitých zkratk. Práce obsahuje velký počet referencí – cituje 81 literárních zdrojů, které jsou uvedeny správně, v jednotném stylu a podle platných norem.

Práce je sepsána klasickým stylem a má logickou návaznost jednotlivých kapitol. V teoretické části je čtenář hlouběji seznámen s problematikou syntézy a využitím L-prolinu a jeho vybraných derivátů, se zaměřením na organokatalýzu a asymetrickou Henryho reakci.

Experimentální část potom popisuje přípravu cílové sloučeniny **3** a její následné využití v asymetrické katalýze (Henryho reakce, Michaelova adice, aldolizace), přičemž na základě uvedených postupů není pochyb o reprodukovatelnosti dosažených výsledků. Autor si musel poradit s jistě nelehkým zpracováním NMR dat, zejména pokud byl produkt tvořen směsí diastereomerů.

V úvodu diskuze je nejprve čtenář seznámen s výsledky autorovy bakalářské práce, přičemž získané poznatky byly následně zužitkovány pro přípravu derivátu **3**. Dále byly katalytické účinky této sloučeniny porovnávány v asymetrické Henryho reakci – bohužel se ukázalo, že ačkoliv izolované chemické výtěžky byly vynikající, enantioselektivita reakce byla spíše průměrná. Tento fakt byl, v souladu s teorií, zřejmě způsoben přítomností pouze jediného stereogenního centra v molekule **3**. Výrazně lepších výsledků bylo potom dosaženo při asymetrické aldolizaci; podmínky třetího typu reakce (Michaelovy adice) nestihl autor plně optimalizovat z důvodu pandemických restrikcí.

Vizuální stránka předložené práce působí čistě, i zde se ovšem – snad jako v každém obdobném díle – v přijatelné míře vyskytují drobná stylistická pochybení a překlepy. Pozornost upoutá chybová hláška o nenalezené citaci (str. 50) nebo záměna  $\mu\text{mol}$  za  $\text{mmol}$  (str. 56–57). Doporučuji ale používat pevné mezery nebo jiné vhodné formátování, aby se předešlo rozdělování hodnot a jednotek (nebo dokonce mínusu u záporného čísla) na dva řádky.

V textu jsem nenalezl žádné větší nesrovnalosti, snad až na chybějící hodnoty  $R_f$  v celé kapitole 2.5.1 (příprava sloučenin 4–12). Veškerá reakční schémata jsou zpracována jednotně, jsou řádně označena a korelují s popisem v textu. Autor práce však zachází poněkud chaoticky s nadpisy, např. název kapitoly 1.4 a 1.4.1 je prakticky totožný, žádné další podkapitoly již nenásledují. Obsah kapitoly 1.1 *Cíle diplomové práce* v podstatě splývá s kapitolou 1.5 *Výzkumný cíl diplomové práce*. A pokud kapitola 2.5.2.1 *Obecný postup Michaelovy adice* popisuje přípravu pouze jediné sloučeniny, nemusí se jmenovat Obecný postup. Trochu nelogicky také působí číslování sloučenin, neboť např. některé nemají číslo vůbec (MacMillanovy katalyzátory, str. 19) a první očíslovanou sloučeninou je molekula **XIII**.

K diplomové práci mám následující otázky a náměty k diskusi:

- Jak přesně vypadá „uzavíratelné závitové víko“ na skleněnou 10 ml lahvičku (str. 56)? Vzhledem k použití suchého rozpouštědla předpokládám, že byla reakce provedena v inertní atmosféře; je uzávěr vybaven septem pro injekční přidávání bezvodých reagentů, nebo je využita nějaká jiná technika?
- Při asymetrické aldolizaci bylo dosaženo výborné enantioselektivity (Tabulka 8). Nabízí se srovnání se strukturně velmi podobným tetrazolovým derivátem **VII**, u kterého bylo zjištěno, že průběhu reakce nevádí ani přítomnost vody. Případné zjištění tolerance katalyzátoru **3** k vlhkosti by bylo jistě velkou výhodou.
- Při hydrogenolyze derivátu **2** byly nakonec použity poměrně drastické reakční podmínky (40 bar  $\text{H}_2$ ). Domnívám se, že spíše než zvyšování tlaku vodíku v autoklávu by mohla pomoci změna katalyzátoru a/nebo rozpouštědla (např. 20% Pd/C, AcOEt). Bylo poměrně velké množství katalyzátoru přidáváno pod inertem kvůli ochraně proti zahoření?
- Jaké další změny reakčních podmínek by autor navrhoval k dosažení vyšší enantioselektivity asymetrické Michaelovy adice?

## Závěr

Veškeré cíle diplomové práce byly splněny. Uvedené připomínky nijak neovlivňují hodnotu zjištěných výsledků ani nesnižují kvalitu předložené práce, a samotnou diplomovou práci Bc. Jana Mrkvičky

**doporučuji k obhajobě**

a hodnotím známkou

**B**

V Praze, 24. 5. 2022

Ing. Břetislav Brož, Ph. D.

*Syntéza radioaktivně značených sloučenin*  
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i.