

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Ing. Romana Sívka

Ve své disertační práci nazvané *Chirální amidy a aminy odvozené od 2-fenylimidazolu jako potenciální katalyzátory v enantioselektivní katalýze* se její autor zabývá přípravou chirálních ligandů obsahujících v molekule imidazolové jádro, studiem jejich komplexace s měďnatými ionty a využitím vzniklých komplexů pro enantioselektivní katalýzu modelových reakcí zahrnujících reakci 4-nitrobenzaldehydu s nitromethanem (Henryho reakci), s acetaldehydem (aldolizací) a reakci styrenu s ethyl-diazoacetátem (cyklopropanací).

V úvodní kapitole uvádí cíl své disertační práce a zdůvodňuje volbu tématu. Počtem stránek neobsáhlejší je druhá kapitola, v níž popisuje současný stav problematiky. Zahrnuje popis struktury, fyzikálních a chemických vlastností imidazolu a jeho derivátů, syntetické strategie pro tvorbu imidazolového kruhu obecně i se zaměřením k tématu své disertační práce, dále podává stručný přehled chirálních ligandů a o struktuře jejich komplexů s ionty přechodných kovů jakož i o enantioselektivní účinnosti těchto komplexů.

Výchozím substrátem se mu stala 2-fenylimidazol-4,5-dikarboxylová kyselina, kterou syntetizoval a ze které připravil odpovídající -monokarboxylovou kyselinu a -karbaldehyd a využil funkčních skupin všech tří uvedených substrátů k navázání chirálních zbytků pocházejících převážně z aminokyselin.

Dříve než začnu uvádět připomínky a polemizovat s autorem, musím konstatovat, že práce obsahuje mnoho experimentálních výsledků, cílenými syntézami počínaje, dále následují přípravy komplexů, spektrofotometrické měření jejich konstant stability, jejich aplikaci v uvedených reakcích atd. I když mohl autor věnovat sepsání práce větší pozornost, přesto by si zasloužil být odměněn tím, aby aspoň jeden z jeho chirálních ligandů poskytoval u některé ze studovaných reakcí chirální produkt v třídevítkovém ee. Nicméně uvedu několik poznámek řazených chronologicky s textem.

1. Obecná poznámka k názvosloví: přístup autora je poněkud liberální, některé názvy nejsou ani česky, ani anglicky, lokanty v názvech jsou na nesprávném místě, chybějící spojovníky v názvech esterů atd.
2. Nesouhlasím s tvrzením, že reakční schémata v obecném tvaru mají vyšší vypovídací hodnotu. Mnohokrát jsem se o tom přesvědčil při výuce a i v textu této disertační práce. Je lepší uvést jeden konkrétní příklad s reakčními podmínkami, s edukty a se všemi produkty.
3. V molekule imidazolu je pyrrolovým dusíkem N1 a pyridinovým dusíkem N2 (14) Místo *syn-anti* isomerizace racemátů by bylo vhodnější uvést epimerizace (mění se konfigurace jenom na chiralitním centru v poloze α ke karbonylu (16).
4. Místolátky^{24,25,26,27} stačí ...látky²⁴⁻²⁷, (18 podobně na straně 20).
5. Co je to za vazbu ve vzorci 18 (19)?
6. V kapitole 2.2. postrádám odkazy na literaturu.
7. Místo 2-aminonitril **35** má být 2-aminoacetonitril (23) a aminonitril **44** je kyanamid (24).
8. Co to je acetát mědi, snad octan měďnatý.
9. Ve schématu 22 i v textu by měla být uvedena sloučenina R^3-X (25).
10. Může se psát octan palladnatý nebo palladium-acetát, nikoliv acetát palladnatý (25).
11. Nejedná se o kondenzaci dinitrátu, ale o kondenzaci 2,3-dioxo jantarové kyseliny, která z dinitrátu vzniká (28).
12. Ve vzorci **85** žádný thiomočovinový skelet nevidím (34).
13. ...(Z)-acetamidokořicová kyselina je ve skutečnosti (E)-2-acetamidokořicová kyselina (36).
14. Jaká je struktura diaminového ligandu **93**? (37).

15. Předpona keto se už nahrazuje předponou oxo (na různých místech disertační práce).
16. Komplex 104 je Mn^{III} komplex, nikoliv Mn^{II} (41).
17. Struktury uvedené jako dihydrochinidin **106** a dihydrochinin **107** jsou ve skutečnosti enantiomery dihydrochininu (42).
18. Místo „syntetické syntony“ doporučuji syntetické reagenty (50).
19. Autor by měl rozlišovat mezi porfínem a porfyrinem, ligandy diskutované v práci by bylo vhodnější uvádět jako deriváty porfinu (51,52).
20. Chybně vyznačené valence v komplexu **150** a oxidační stupeň Mn ve spodním vzorci schématu 55 by měl být Mn^V (52).
21. Zajímavý je název (1*R*,2*R*)-*trans*-diaminocyklohexan. Byl by to první popsany příklad racemizace enantiomeru, která probíhá už v názvu(55). Postačí (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diamin.
22. Poněkud zmateným dojmem na mne působí text i vzorce na str. 56. Proč vlastně hydrolyzovat enantiomerní PNP estery aminokyselin v přítomnosti chirálních katalyzátorů?
23. Wacker proces (ani česky, ani anglicky) (56). Podobných prohrěšků je v práci celá řada.
24. Atom vodíku v komplexu **178** je nadbytečný (59).
25. Je lepší psát ...směs byla zahřívána pod refluxem... nežli ...byla refluxována... (64 a další).
26. Myslím, že stačí psát ...enantiomerní přebytek 70 %, nebo 70 % ee, nikoliv enantiomerní přebytek 70 % ee.
27. Proč se neuvádějí hydrochloridy α -aminokyselin či amidů jako hydrochloridy, ale jenom jako estery či amidy? (66,67).
28. Doporučuje se nahrazovat pojem geometrické isomery pojmem isomery *cis/trans* nebo diastereomery.(80)
29. Nebylo by jednodušší převést 2-fenylimidazol-4,5-dikarboxylovou kyselinu na její anhydrid a ten potom selektivně otevřít a získat methyl-hydrogen-dikarboxylát?

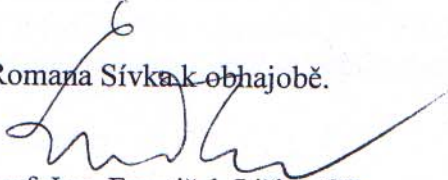
Na závěr si dovoluji uvést jednu „koncepční“ poznámku s vědomím toho, že „po boji může být i každý recenzent generálem“. Chápu, proč autor volil 2-fenylimidazolový skelet, přestože z hlediska komplexačních vlastností vnáší f enyl do molekul nevýhody (-M a sterický efekt). Přesto si myslím, že autor mohl připravit aspoň jeden ligand s nesubstituovaným imidazolovým jádrem pro srovnání komplexačních vlastností v obou řadách.

Závěrem konstatuji, že disertační práce Ing. Romana Sívka obsahuje dostatečné množství původních výsledků. Uchazeč prokázal, že je schopen samostatné vědecké činnosti a splňuje tak podmínky § 47, odst. 4 zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách.

Doporučuji

doktorskou disertační práci Ing. Romana Sívka k obhajobě.

V Praze, dne 29.5.2009


prof. Ing. František Liška, CSc.

Oponentský posudek disertační práce **Ing. Romana Sívka: Chirální amidy a aminy odvozené od 2-fenylimidazolu jako potenciální katalyzátory v enantioselektivní katalýze.**

Disertační práce Ing Sívka vychází z problematiky dlouhodobě řešené v laboratořích školitele prof. Oldřicha Pytely. Klade si za cíl připravit nové chirální deriváty 2-fenylimidazolu, prostudovat jejich schopnost komplexovat měďnaté ionty a na vybraných reakcích testovat katalytickou aktivitu a enantioselektivitu komplexů těchto ligandů. Dalším cílem bylo studium vztahu mezi strukturou ligandů, konstantami stability komplexů těchto ligandů s měďnatými ionty a jejich katalytickou aktivitou.

V rámci disertační práce bylo připraveno 16 nových chirálních amidů odvozených od 2-fenylimidazol-4,5-dikarboxylové kyseliny a 2-fenylimidazol-4-karboxylové kyseliny na jedné straně, zatímco aminovou složku tvořily chirální estery a amidy aminokyselin a primární aminy odvozené od 2-fenylimidazolu. Pro syntézu amidů se jako nejvýhodnější ukázala aktivace kyselin převedením na benzyloxykarbonylestery. Vedle toho bylo reduktivní aminací 2-fenylimidazol-4-karbaldehydu s estery aminokyselin připraveno šest nových chirálních sekundárních aminů.

Získané chirální ligandy byly v kombinaci s měďnatými ionty zkoušeny jako enantioselektivní katalyzátory v Henryho reakci p-nitrobenzaldehydu s nitromethanem, při cyklopropanaci styrenu ethyl-diazoacetátem a při aldolizaci p-nitrobenzaldehydu s acetone. V Henryho reakci bylo dosaženo chemických výtěžků 79-99% s maximálním ee 15%. Při cyklopropanaci se chemické výtěžky pohybovaly v rozmezí 50-70% a vzhledem k tomu, že se optická otáčivost pohybovala okolo 0°, byl pomocí plynové chromatografie určován pouze poměr cis a trans izomerů. Chemické výtěžky aldolizace byly v rozmezí 4-30%, maximální ee 8%.

Spektrofotometrickou titrací a následným zpracováním získaných dat programem OPchem byly získány konstanty stability komplexů vybraných ligandů s chloridem měďnatým v methanolu. Získaným datům vyhovovaly komplexy typu M_2L a ML_2 . Dále byly analyzovány vztahy mezi strukturou a konstantami stability pro jednotlivé ligandy.

V případě ligandů typu 3 (methylestery aminokyselin *N*-acylované 2-fenylimidazol-4-karboxylovou kyselinou) závisí konstanta stability komplexu M_2L na substituční konstantě a nezávisí na sterické konstantě, v případě komplexu L_2M je tomu naopak.

U ligandů typu 7 (methylestery aminokyselin *N*-acylované monomethylesterem 2-fenylimidazol-4,5-dikarboxylové kyseliny) jsou v případě komplexů M_2L podobné vztahy jako v předcházejícím případě, zatímco v případě komplexů typu L_2M nebyla pozorována závislost ani na substituční ani na sterické konstantě.

V případě ligandů typu 4 (amidy aminokyselin *N*-acylované 2-fenylimidazol-4-karboxylovou kyselinou) nebyla u komplexů typu M_2L nalezena závislost na žádném z uvedených parametrů, zatímco konstanta stability komplexů typu L_2M závisela na obou parametrech, ale jiným způsobem než v předcházejících případech.

Nepodařilo se najít jednoduchý vztah mezi katalytickou aktivitou v Henryho reakci a konstantami stability komplexů.

Vlastní práce je členěna tak, jak je zvykem u disertačních prací, obsahuje jasně formulované cíle, teoretický úvod zahrnuje základní informace o vlastnostech, syntézách a využití derivátů imidazolu a stručný úvod do enantioselektivní katalýzy a komplexotvorných rovnováh. Pro disertační práci je poněkud neobvyklé zařazení experimentální části před část výsledky a diskuse. Nově připravené látky jsou vhodným způsobem charakterizovány.

Horší je to již se zpracováním, kde se objevuje řada formálních chyb a nepřesností, z nichž některé dále uvádím. Za velmi nešťastné považuji, že je diskuse týkající se přípravy ligandů v části "Výsledky a diskuse" uvedena bez příslušných rovnic, které jsou uvedeny v teoretické části. To vyžaduje neustálé listování a hledání v textu.

Některé nepřesnosti, prohřešky a připomínky:

Str. 16: Struktura 10 je špatně.

Str. 17: Je diskutováno použití *N*-heterocyklických karbenů a je zcela pominuto jejich využití jako ligandů pro přechodné kovy.

"vodík v kapalném amoniaku jako redukční činidlo"?

Str. 33: S tvrzením, že se enantioselektivní katalýza v průmyslu neuplatňuje, by se dalo polemizovat.

Str. 34: Látka **85** nemá thiomocovinový skelet.

Str. 35: ... čistou enantiomer ...

látka **88** není DABCO

druhý řádek zdola má být cinchoninem **79** ne **73**

Str. 39: Redukce hydridy není hydrogenace

Str. 44: Struktura **116** je špatně

Str. 47: Jen dvě struktury z látek **131** - **135** jsou bis(oxazoliny)

Schéma 49: sloučenina nad šipkou není prolin

Str. 52, Schéma 55: Mn po oxidaci by měl být Mn^{5+}

Str. 83: chirální aminy **206** ... nepodařilo se mi je najít.

Str. 84: MnO_2 se používá na oxidaci alkoholů na aldehydy. To, že neoxiduje až na aldehydy je tedy podle mého názoru v pořádku.

Str. 85: Opravdu vzniká cyklizací esterů aminokyselin cyklický trimer?

Schéma 59 neobsahuje chlorid **191**,

Str. 86: Schéma 69, 70: X má být $COOCH_2Ph$, ne $OCOOCH_2Ph$, Schéma je navíc velmi nepřehledné.

Str. 97: Enantiomerní přebytek při cyklopropanaci by se dal zjistit i jinak, například s použitím chirálního posunového činidla. Chybí zde srovnání s literaturou (výtěžek, enantiomerní přebytek, poměr cis/trans).

Str. 100: "Jak je z Tabulky XII zřejmé, k organokatalýze dochází, ..." Dá se mluvit o organokatalýze při použití komplexů Cu?

Tabulka XIII a další bylo by vhodné vysvětlit, co jsou sterické a substituční konstanty s příslušnými odkazy.

Str. 107: Z obrázku se mnoho nepozná. Ke kterým atomům se koordinuje atom mědi?

Prosím o zodpovězení těchto dotazů:

- Bazická hydrolyza látek **210** a **211** vedla k produktům, které měly jinou optickou otáčivost než látky připravené jiným způsobem. Přitom bylo zjištěno, že při použitém pH k racemizaci produktů nedochází (str. 90). Jaké je pro to vysvětlení? Dochází k racemizaci výchozí látky? Produkty hydrolyzy nebyly dostatečně čisté? Byly zkoušeny i jiné metody pro stanovení optické čistoty?
- Autor velmi obecně konstatuje, že v případě Henryho reakce existuje nenáhodný vliv struktury katalyzátoru na průběh reakce, a že cílenou optimalizací struktury katalyzátoru by bylo možné připravit derivát s lepšími katalytickými vlastnostmi. Bylo by tedy možné navrhnout konkrétní struktury, které by mohly být aktivnější a jaké to jsou?
- Byl studován vztah mezi výtěžkem, případně enantioselektivitou a poměrem kov : ligand? Podle experimentální části to byl v případě cyklopropanace a Henryho reakce tento poměr 1:1, u aldolizace to není zřejmé.

Disertační práce nepochybně obsahuje značné množství kvalitní experimentální práce a zajímavých výsledků. Ing. Roman Sívek syntetizoval řadu nových imidazolových derivátů, stanovil konstanty stability komplexů těchto ligandů s měďnatými ionty a vyzkoušel je jako ligandy v několika enantioselektivních reakcích. Myslím si však, že na straně interpretace získaných výsledků a jejich uvedení do souvislosti s dosud publikovanými výsledky mohlo být vykonáno víc. Přes výše uvedené připomínky konstatuji, že Ing. Roman Sívek prokázal znalost syntetických postupů i spektrálních metod a získal nové poznatky, které obohatí chemii imidazolů i enantioselektivní katalýzu. Disertační práci proto **doporučuji k obhajobě**.

V Praze 4. 6. 2009



prof. Ing. Dalimil Dvořák, CSc.

Posudek disertační práce

Tento posudek disertační práce byl zpracován na základě pověření vydaného panem prof. Ing. Milošem Sedlákem, DrSc. (předsedou komise pro obhajobu disertační práce ve studijním programu P1421) ze dne 27.3.2009 ve věci doktorské disertační práce **Ing. Romana Sívka** na téma „**Chirální amidy a aminy odvozené od 2-fenylimidazolu jako potenciální katalyzátory v enantioselektivní katalýze**“. Školitelem dizertanta byl prof. Ing. Oldřich Pytela, DrSc.

Chiralita je jedním z dominantních projevů přírody a chirální sloučeniny jsou velmi významné i ve vědě a průmyslu. Asymetrické syntézy jsou v důsledku toho důležitou a velmi rychle se rozvíjející oblastí chemie. Značné úsilí je věnováno i hledání vhodných látek, které by se daly s úspěchem použít jako katalyzátory takovýchto reakcí. Přípravu a studium derivátů imidazolu jako potenciálních katalyzátorů asymetrických reakcí hodnotím v tomto kontextu **velmi pozitivně**.

Předložená disertační práce tvoří rozsáhlou vědeckou studii na zadané téma v rozsahu 122 stran. Práce je členěna na 7 kapitol a obsahuje všechny požadované náležitosti vědecké práce. Z formálního hlediska je disertační práce napsána na **vysoké estetické i grafické úrovni**, bez výraznějších prohrěšků pro českému pravopisu.

V první části disertační práce jsou shrnuty literární poznatky z oblasti přípravy a vlastností imidazolu a jeho derivátů, z problematiky enantioselektivních katalýz a v krátkém nástinu jsou zmíněny komplexotvorné reakce.

Autor ke zpracování této části prostudoval přes 170 prací, což poukazuje na **hloubku a širší záběr provedené literární rešerše**.

V experimentální části jsou uvedeny výsledky rozsáhlého souboru syntéz a to jak výchozích látek pro vlastní přípravu látek cílové skupiny – chirálních derivátů imidazolu. V další části je věnována pozornost některým aplikacím syntetizovaných sloučenin. Předmětem studia byly rovněž konstanty stability koordinačních sloučenin s Cu^{2+} ionty.

Experimentální výsledky jsou podrobeny podrobné diskusi (30 stran).

K vlastní předložené práci mám několik dotazů či připomínek:

Str. 49 apod.- pokud se používá zkratka má být vysvětlena nebo uvedena v souboru zkratk např.



Str. 50 – co je to synton?

Str. 68 – jakému pH říkáte ...papírkem zjištěnému slabě bazickému prostředí...?

Str. 82 – konstanty stability jsou dost ovlivňovány teplotou, proč nebyly roztoky temperovány, ale pracovalo se pouze za blíže nespecifikované laboratorní teploty – snižuje to hodnotu experimentu

Str. 82 – pojem počet částic v roztoku v tomto kontextu je zavádějící – volila bych vhodnější termín (počet různě absorbujících látek...)

Str. 83 – co vás vedlo k použití FeCl_3 a čím by bylo možné vysvětlit tak výrazné zlepšení výtěžnosti?

Str. 106 – nebyl proveden, pro zajímavost, výpočet bez fenylderivátu – s tvrzením o lineární závislosti bych byla opatrnější

Str. 107 – Velmi kladně hodnotím doplnění o kvantově-chemický výpočet struktury komplexu CuCl_2 s ligandem.

To vše jsou však pouze okrajové připomínky.

Uváděné publikace se týkají shodné problematiky, počet a místa publikace jsou přiměřené tématu.

Disertační práce podle mého názoru obsahuje všechny náležitosti podle §47 odst. (4) zákona 111/1998 Sb. a má původní charakter, autor prokázal znalost problematiky a schopnost aplikovat různé přístupy na řešený problém a obecně schopnost samostatné tvůrčí vědecké činnosti, práce je podle všeho přínosem zejména pro další aplikace na pracovišti autora. I z pohledu úrovně vědního oboru předloženou práci hodnotím kladně a

doporučuji

její přijetí k obhajobě.

V Olomouci 5.5.2009


doc. RNDr. Tatjana Nevěčná, CSc.
oponent
