



Oponentský posudok na dizertačnú prácu Mgr. Michala Urbana

„Využití organokatalýzy založené na tvorbě H-vazeb v organické syntéze“

Predložená doktorandská dizertačná práca sa zaoberá štúdiom enantioselektívnych organokatalytických transformácií. Mgr. Michal Urban vypracoval svoju dizertačnú prácu pod vedením doc. RNDr. Jana Veselého, Ph.D. Tematika nových asymetrických katalytických transformácií patrí k jedným z pilierov modernej organickej chémie. Z tohto pohľadu považujem tému práce za vysoko aktuálnu. Autor si pre svoju dizertačnú prácu vytýčil dva hlavné ciele: 1) preštudovať enantioselektívne adície α -fluor(fenylsulfonyl)metánov a vybraných enolizovateľných heterocyklov na ketiminy odvodené od izatínu; 2) preštudovať katalytické syntézy bis-spiro zlúčenín prostredníctvom Mannichovej reakcie izatín ketiminov s propargylovanými pyrazolonmi a následnou cyklizáciou. V tejto časti autor kombinoval enantioselektívnu organokatalýzu s Au-katalyzovanou aminačnou cyklizáciou.

Práca má obvyklé členenie a je napísaná na veľmi dobrej úrovni. V úvodnej časti autor spracoval prehľad nekovalentnej asymetrickej organokatalýzy. Zameril sa pri tom predovšetkým na katalyzátory, ktoré operujú prostredníctvom vodíkových väzieb. Doktorand venoval pozornosť najtypickejším katalyzátorom tejto skupiny a to tiemočovinám a skvaramidom. Neopomenul však ani iné druhy katalyzátorov, napr. Brønstedove kyseliny a bázy. V súlade so zameraním experimentálnej časti práce ďalej autor analyzoval enantioselektívne organokatalytické adície na ketiminy.

V časti výsledky a diskusia autor analyzoval dosiahnuté experimentálne výsledky. Najprv opísal syntézy vhodných východiskových zlúčenín potrebných pre organokatalytické transformácie. Jedná sa predovšetkým o sériu chránených izatínov a korešpondujúce imíny ako aj ďalšie. Samotné štúdium organokatalytických transformácií začalo pokusmi o adície fenolu a 2-naftolu na izatín imín. Autorovi sa však stalo to čo je relatívne bežné v kompetitívnych oblastiach akou organokatalýza bezpochyby je a to, že iná výskumná skupina publikovala veľmi podobnú prácu. Z tohto dôvodu doktorand logicky presunul svoj záujem na inú skupinu nukleofilov, konkrétne 1-fluor-1-nitro(fenylsulfonyl)metán. Pomocou optimalizácie reakčných podmienok a katalyzátorového skríningu sa autorovi podarilo vyvinúť metódu vysoko-enantioselektívnej adície pomocou cinchonínu ako katalyzátora. Pričom korešpondujúce produkty získaval s veľmi vysokými enantiomérickými čistotami. Treba tiež podotknúť, že sa jedná o zaujímavé a štruktúrne komplexné chirálne heterocyklické zlúčeniny s dvomi susednými kvartérnymi stereogénnymi centrami. Absolútnu konfiguráciu jedného z pripravených derivátov sa podarilo potvrdiť pomocou X-ray kryštalografickej analýzy. Na základe tohto poznatku sa doktorand pokúsil navrhnúť model tranzitného stavu, ktorý by vznik pozorovaného stereoizoméru vysvetlil.

Druhej časti práce sa doktorand venoval štúdiu enantioselektívnych adícií siriých heterocyklických zlúčenín na izatínové ketiminy. Aj týmito nukleofilmi sa autorovi v spolupráci



UNIVERZITA KOMENSKÉHO
V BRATISLAVE
PRÍRODOVEDECKÁ FAKULTA
Katedra organickej chémie



Mlynská dolina, Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava

s kolegom z laboratória podarilo vypracovať vysoko efektívnu a enantioselektívnu adíciu. Najlepším katalyzátorom pre túto Mannichovu reakciu sa ukázala byť Soosova tiomočovina.

V poslednej kapitole sa doktorand zaoberal tandemovou katalýzou pomocou chirálneho organokatalyzátora a kovových komplexov. Základným reakčným prvkom tejto transformácie bola organokatalytická Mannichova adícia propargylovaného pyrazolónu na izatínimín. Chirálny skvaramidový katalyzátor poskytoval korešpondujúce Mannichove produkty s veľmi vysokými enantiomérnymi nadbytkami. Tvorba bispirocyclického produktu bola následne realizovaná pomocou Au-katalyzovanej hydroaminácie. Táto časť ešte nebola publikovaná ale považujem ju z vedeckého hľadiska za mimoriadne prínosnú.

K experimentálnym metódam a postupom nemám žiadne výhrady; sú na najvyššej úrovni. Zlúčeniny sú charakterizované požadovanými spektroskopickými metódami. Štruktúry viacerých zlúčenín boli preukázané pomocou X-ray štruktúrnej analýzy. Už samotný fakt, že experimentálne výsledky práce prešli náročným recenzným konaním v popredných medzinárodných časopisoch ako sú *Organic & Biomolecular Chemistry* len ďalej podčiarkuje experimentálnu kvalitu aj celkovú vedeckú hodnotu práce.

K práci mám nasledovné otázky do diskusie:

1. Čo podľa vášho názoru je ešte potrebné k dokončeniu a publikovaniu poslednej časti dizertácie, ktorá pojednáva o tandemovej organokatalytickej – Au-katalyzovanej spirocyklizácii?
2. Nepokúšali ste sa stereomodeli enantioselektívnych adícií podporiť DFT výpočtami?
3. Aký je Váš názor na neklasické, C-H-X, vodíkové väzby medzi katalyzátorom a substrátmi. Mohli by ste predpokladať ich prítomnosť a ich účinok vo Vašich katalytických reakciách.
4. V niektorých tiomočovinami katalyzovaných reakciách sa ukázalo (napr. Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151), že aj opačná aktivácia nukleofilného a elektrofilného substrátu je možná. Bolo by možné pre Vašu reakciu ketimínov s S-heterocyklami postulovať aj takýto alternatívny stereomodel?
5. Čo je podľa Vás príčinou relatívne nízkej diastereoselektivity pri adícii α -fluor(fenylsulfonyl)metánov na ketimín?
6. Neskúšali alebo neuvažovali ste nad nejakými následnými syntetickými modifikáciami Vami získaných produktov? Ak nie, aké by ste si vedeli predstaviť?

Záverom konštatujem, že dizertačná práca Mgr. Michala Urbana je po vedeckej stránke mimoriadne kvalitná a prináša množstvo užitočných nových poznatkov pre organickú chémiu ako aj katalýzu. Doktorand splnil stanové ciele a priniesol svojim výskumom množstvo cenných informácií. Doposiaľ boli z dizertačnej práce publikované dve veľmi kvalitné publikácie v časopise *Organic & Biomolecular Chemistry*. Okrem toho je doktorand spoluautorom ďalšej publikácie v *European Journal of Organic*



**UNIVERZITA KOMENSKÉHO
V BRATISLAVE
PRÍRODOVEDECKÁ FAKULTA
Katedra organickej chémie**

Mlynská dolina, Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava



Chemistry a predpokladám, že posledná časť práce bude tiež čoskoro publikovaná. Vypracovaním tejto dizertačnej práce doktorand jednoznačne preukázal schopnosť tvorivej vedeckej práce od naplánovania, uskutočnenia až po vyhodnotenie experimentov aj s následným vypracovaním relevantných uzáverov. Som preto presvedčený, že predložená doktorandská dizertačná práca spĺňa všetky kritéria pre tento typ prác a preto ju odporúčam k obhajobe a po jej úspešnom absolvovaní navrhujem, aby Mgr. Michalovi Urbanovi bola udelená vedecko-akademická hodnosť „philosophiae doctor“ (Ph.D.).

Bratislava 17. 07. 2020

Prof. Mgr. Radovan Šebesta, DrSc.