

Posudek disertační práce Michala Urbana „Využití organokatalýzy založené na tvorbě H-vazeb v organické syntéze“

Předložená práce je zaměřena na organokatalytické enantioselektivní nukleofilní adice na ketiminy, odvozené od isatinu jako základního skeletu. Je členěna obvyklým způsobem, tj. na Úvod, po kterém následují Cíle práce, Výsledky a diskuze, Závěr, Experimentální část a Literatura. Podle seznamu publikací byl autor v době podání práce k obhajobě prvním autorem práce v *Org. Biomol. Chem.* a spoluautorem další práce ve stejném časopise. Obě publikace jednoznačně souvisejí s disertační prací, která tak splňuje podmínky odst. 4 § 47 zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů, a podmínky Studijního a zkušebního řádu Univerzity Karlovy.

Využití organokatalýzy v enantioselektivní syntéze významných látek, zejména léčiv, je nepochybně jedním ze současných trendů v organické chemii a není tak sporu o tom, že zvolené téma je atraktivní a aktuální.

V Úvodu se autor nejprve obecně zabývá chiralitou, vysvětluje pojem organokatalýza a poté pojednává o aktivaci substrátů různými organokatalyzátory s využitím vodíkových vazeb. Následuje pojednání o nukleofilních adicích na iminy, se zvláštním zaměřením na deriváty isatinu, což autor nijak nezduodňuje. Teprve v úvodní partii kapitoly Výsledky a diskuze se čtenář dočte o biologicky aktivních látkách (viz Obr. 10 na str. 50), které výběr substrátů i použitých nukleofilů odůvodňují. Kdyby byly tyto informace zařazeny na začátku podkapitoly 2.6 v Úvodu, byl by výběr isatinového strukturního základu okamžitě zřejmý. Disertant si pak klade za cíl rozšíření poznatků o enantioselektivních nukleofilních adicích na ketiminy, včetně vývoje sekvence organokatalytická enantioselektivní nukleofilní adice/zlatem katalyzovaná hydroaminace. Takovou formulaci cílů si dovoluji, vzhledem k jasnému zaměření kandidáta na deriváty isatinu, považovat za (úplně zbytečně) příliš mlhavou. Podle mého názoru mohl autor na tomto místě specifikovat jak substráty, tak výběr nukleofilů, místo jejich uvedení na Obr. 9, str. 49 kapitoly Výsledky a diskuze.

V první části kapitoly Výsledky a diskuze se disertant zabývá adicí aniontu (fenylsulfonyl)fluornitromethanu na ketiminy s isatinovým skeletem. I když původním cílem bylo studium adicí nukleofilů typu thiolů a fenolů, není jeho vinou, že tyto reakce byly v předstihu prostudovány konkurencí. Jako optimální katalyzátor byl identifikován cinchonin, reakce byly provedeny v toluenu při $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adukty byly připraveny s různými diastereoselektivitami i enantioselektivitami, v závislosti na konkrétní substituci. S využitím rentgenostrukturní analýzy derivátu **228a** disertant určil absolutní konfiguraci a navrhl tranzitní stav reakce. V této části bych očekával rozsáhlejší a detailnější diskusi struktury, zejména stereochemie. Konfigurace látky **228a** je sice nezpochybnitelná, ale přiřazení stejné stereochemie ostatním látkám **228a-p** (viz Schéma 68 na str. 66) by mělo být dále podpořeno, už kvůli tomu, že průběh reakce není jednoznačný a minimálně v jednom případě (**228h**) je poměr diastereomerů opačný (1:1.9). Nebyla by možná podpůrná argumentace diagnostickými posuny v NMR a jejich porovnání s analogickými daty druhého diastereomeru, byť musím konstatovat, že shoda v ^{13}C NMR posunech je na diastereomery (viz např. srovnání **228a** a **228a'**) až zarážející? V druhé části kapitoly doktorand popisuje adici strukturně o něco složitějšího pyrazolonu s propargylovým zbytkem na stejný typ isatinových ketiminů. Jako katalyzátor byl v tomto případě zvolen Rawalův amid v toluenu při 0°C . Trojná vazba pak byla

v dalším kroku využita v hydroaminaci, katalyzované zlatem, za vzniku *bis*-spirocyklických sloučenin **235**. Tato část se dá komentovat stejně, jako v předešlém případě. Absolutní konfigurace stereocenter derivátu **235o** byla určena pomocí rentgenostrukturní analýzy, ale přisouzení stejné stereochemie ostatním látkám **235a-p** by mohlo být dále zdůvodněno, viz výše.

Hodnocení věcné stránky lze uzavřít konstatováním, že autor odvedl značné množství práce a připravil celou řadu sloučenin o různých stupních optické čistoty, které bude nepochybně možné dále přeměňovat na relevantní sloučeniny se zajímavými biologickými vlastnostmi. Autorovi lze vytknout především nedostatek diskuse, která se někde přímo nabízí (nejen v oblasti strukturních dat), např. proč se nepodařilo připravit látky **228q**, **229** a **230**.

Po formální stránce je disertace v zásadě srozumitelná a přehledná, ale obsahuje překlepy, formální chyby a jiné nedostatky v množství větším, než malém. Dovolím si je stručně shrnout do čtyř okruhů:

1. Překlepy a hrubé chyby, namátkou uvádím jako příklady: ...str. 30...interakce...str. 44...Michalelovou adicí..., str. 45 ...(**Schéme** 50)..., str. 46...odvozených...str. 72...výzkumné skupiny publikovali...atd.
2. Skloňování a oddělování vedlejších vět čárkami, jako vrcholný příklad lze uvést větu ze str. 87 „...*Enantioselektivní Mannichova reakce byla testována s ketiminy obsahující elektronodtahujícími či elektrondonujícími skupinami v polohách 4, 5, 6 a 7 na aromatickém kruhu.*“
3. Vytváření jazykových neoplazií, např. výrazy „*elektronodtahující*“ a „*elektrondonující*“ (viz výše) jsou doslovné překlady anglosaských termínů, lépe zní „*elektronakceptorní*“ či „*elektronově ekceptorní*“ resp. „*elektrondonorní*“ nebo „*elektronově donorní*“.
4. Zbytečná tvorba vlastních definic, např. na str. 13 autor definuje enantioselektivní reakci jako „...*stereoselektivní organickou reakci, při které dochází k nárůstu chiralitý systému, a to díky působení chirálních vlivů.*“ Troufám si argumentovat, že rozumíme-li pod pojmem „systém“ reakční směs, dojde k nárůstu chiralitý z 0 na 100 % i při redukci prochirálního ketonu působením LiAlH₄, protože z achirální látky vzniká chirální produkt, byť v racemické podobě. Přidržel bych se proto jednoduché, standardně používané definice, tj. enantioselektivní reakce je taková, ve které přednostně vzniká jeden z enantiomerů chirálního produktu, či ekvivalentního vyjádření.

K formální stránce práce mám ještě následující poznámky a komentáře:

1. Obecné úvahy o chiralitě a asymetrické syntéze, shrnuté v podkapitole 1.1 v úvodu disertace, považuji za redundantní. Jde o informace, které by měly být obecně známé pregraduálním studentům oboru.
2. O katalyzátorech na obr. 5, str. 29 autor uvádí v souvisejícím textu na předchozí straně, že jde o kombinaci Brønstedovy kyseliny s Lewisovou bází. Primární a sekundární amin či terciární fosfin ale splňují i definici Brønstedovy báze.
3. Str. 38, výraz „...pokud se tento vodík deprotonuje...“ je zavádějící, deprotonuje se methinová skupina.


4. Drobné názvoslovné prohřešky, např. správný název pro 3-aminooxindoly je aminoindol-2-ony, resp. úplně přesně 3-amino-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-ony.
5. Str. 66, ve schématu 68 je uvedena reakce ketiminů **113a-q**, ve výčtu produktů jsou zmíněny i látky **229** a **230**, odvozené od jiných strukturních základů. Podle mého názoru by si zasloužily uvést odděleně.
6. V Tabulce 9 na str. 67 schází kódy produktů, čtenář si je musí rozkrýt sám.

Následující otázky a připomínky mají sloužit pro moje poučení nebo jako případný podklad pro diskusi:

1. Prosím o vysvětlení enantiomerních přebytků se záporným znaménkem, viz např. Tab. 6, 8 a 11.
2. V textu disertace kandidát neuvádí ani slovo komentáře k minoritním (s jedinou výjimkou **228h**) diastereomerům **228a'-p'**, v Experimentální části jsou uvedeny s konfigurací *R* na obou stereocentrech. Jaké jsou pro to argumenty?
3. Jak byla přiřazena konfigurace substituovaného C3-methylu (po redukci fenylsulfonylové skupiny) v látce **231a**?
4. Jaké další využití produktů následných transformací látek typu **228** (**231**, **232**) lze předpokládat?
5. Jak disertant logicky usoudil, vznik látky **238a** jako vedlejšího produktu hydroaminace je důsledek přítomnosti vody v reakční směsi, markantně je to patrné např. v exp. 2, Tab. 98 na str. 86, kde tato látka vzniká ve výtěžku 65 %. Nutnost účasti Au^I v tomto procesu není překvapivá, protože jde o adici vody na dvojnou vazbu enamínu, tj. reakci dvou nukleofilů. Nebylo by možné této nežádoucí reakci zabránit pečlivějším vysušením všech složek reakční směsi? Jsem si vědom extrémně hygroskopického charakteru stříbrných solí, ale existují postupy i pro tyto případy, včetně, např., přidavku čerstvě aktivovaných molekulových sít do reakce.

Závěrem konstatuji, že po věcné stránce oceňuji zejména množství provedené práce, která otevřela cestu k zajímavým chirálním substrátům v různých stupních optické čistoty. Celkový dojem z celé disertace je ale negativně ovlivněn jednak nedostatkem adekvátní diskuse, a jednak řadou formálních a jiných nedostatků, které mohly být lehce odstraněny pečlivější korekturou. Předloženou práci ale lze, podle mého názoru, použít jako podklad pro obhajobu.

V Hradci Králové 4. 9. 2020



Prof. RNDr. Milan Pour, PhD.