



V Praze, 28. 06. 2021

Posudek oponenta diplomové práce Bc. Terezy Koberové na téma *Enantioselektivní syntéza BODIPY derivátů*, která byla vypracována pod vedením odborného školitele doc. RNDr. Jana Veselého, PhD.

Cílem této diplomové práce byla příprava enantiomerně čistých derivátů BODIPY pomocí organokatalytických kaskádových reakcí. Výsledné produkty byly navrženy tak, aby obsahovaly karbaldehydickou skupinu, která je vhodná pro nejrůznější následné užitečné transformace.

Úvod do literatury nás seznamuje s nejdůležitějšími syntézami BODIPY derivátů. Je sepsán stručně, přehledně a pokrývá většinu transformací v jednotlivých polohách dipyrinového skeletu a taktéž zahrnuje substituční reakce na atomu boru.

Jako téměř u každého díla, ani toto není bez drobných překlepů, inkonzistencí a chyb.

Následuje jejich výčet:

Strana 3. řádek 8 (Simoně), řádek 10 (Ivaně)

Strana 4. Abstrakt řádek 1. (využity)

Strana 7. dichloromethan, elektrosprejová ionizace

Obrázek 1: náboje v kroužku (osobní preference)

Strana 9: senzitivizátory; bor nahradit sloučeninou boru (nebo BF₃ etherátem)

Strana 10: bor nahradit sloučeninou boru (nebo BF₃ etherátem)

Schéma 5 nabízí výtěžek, předešlé metody nikoli

Strana 12: Schéma 6: Zde chybí anion u struktur B a E, a neutralizační krok, pokud je nutný, překlep ve slově pyrrolkarbaldehyd (Schéma 6)

Strana 12: kopulace místo anglického coupling? Nebo radši kaplink?

Strana 13: slovo crosscoupling. To už je otázka na jazykovědce.

Strana 15: Schéma 11 (nepřímá nukleofilní substituce, existuje tento termín?)

Strana 16: Elektronově deficitní místo elektron deficitní

Schéma 12: Jmenná reakce místo jména, u Sonogashirovy reakce chybí CuI a báze

Strana 20: stereogenní centrum místo chirální centrum

Schéma 18: Předposlední struktura není chirální nebo se pletu?

Strana 23: Schéma 23, jedná se o cykloadiční (Diels-Alderovu) reakci nebo Michaelovu adici?

Schéma by se mohlo nakreslit tak, aby bylo jasné, jestli se jedná o *Re* nebo *Si* atak na akceptor.

Schéma 26 mohlo být stereochemicky rozkresleno.

Strana 30: Kat. **3** Nepoužívat klínky, pokud se nejedná o stereogenní centrum.



Část “Výsledky a diskuze” popisuje přípravu v literatuře popsanych výchozích látek pro dvě různé kaskádové reakce, konkrétně pro sekvenci dvojnásobné Michaelovy reakce zakončené aldolovou kondenzací za tvorby cyklohexenového kruhu, a pro Michaelovu reakci spřaženou s intramolekulární substituční reakcí za tvorby cyklopropan derivátů (analog Darzensovy reakce).

V obou případech je klíčovou reakcí, enantioselektivní Michaelova adice, katalyzovaná enantiomerně čistým sekundárním aminem, který aktivuje výchozí nenasycený karbaldehydický substrát a jedná se tedy o tzv. kovalentní organokatalýzu přes iminiové intermediáty. Katalyzátory těchto reakcí jsou komerčně dostupné.

Co se týká první kaskády, tak ta probíhala pouze do prvního stupně, s výtěžkem ne větším než 65 %, s vysvětlením, že probíhá zpětná retro-Michaelova reakce. **Jak lze tuto hypotézu dokázat? Co to znamená pro plánování syntézy požadovaného skeletu?**

Zajímavým vedlejším produktem byl výsledek elektrofilní aromatické substituce na pyrrolovém kruhu. Nyní je zřejmé, že tato poloha musí být v budoucnu substituována nebo naopak tato reakce může být předmětem dalšího studia.

Druhá kaskáda, tvorba cyklopropanového kruhu, konkrétně Michaelova reakce spojená s intramolekulární substituční reakcí, byla úspěšně optimalizována, výsledné produkty byly izolovány ve velmi dobrých výtěžcích, enantiomerně téměř čisté a v dobrých diastereomerních přebytcích.

Katalyzátory 6 a 7 obsahují ve své molekule O-H/N-H vodík schopný tvořit vodíkovou vazbu, jak vypadala absolutní konfigurace produktu 17b?

Výsledné produkty by mohly být převedeny na karboxylové kyseliny nebo aminy, aby mohly dále sloužit v rozličných aplikacích.

V “experimentální části” byly popsány syntézy a charakterizace výchozích látek a 11 nových sloučenin. Tato část splňuje publikační standardy. U sloučeniny **3** chybí uhlíky, jelikož některé jsou započítány jenom jednou. U sloučeniny **11**, nejedná se o překlep? Signál triplet dubletu jsem nenašel. Sloučenina **15a** HRMS ESI- [M-OMe]- to je zřejmě chyba, plus MeOH jako adukt na karbonyl? Pokud budou části této diplomové práce publikovány v odborném časopise, potom doporučuji ještě jednu kontrolu. Pokud se bude hovořit o aplikacích, tak bude nutné změřit UV-VIS spektra pro nové BODIPY deriváty.



Faculty of Science
CHARLES UNIVERSITY

Department of
ORGANIC CHEMISTRY

Část "Literatura"

Osobně bych vynechal číslo svazku v referencích.

"Závěr" by mohl obsahovat krátký výhled do budoucna a přehled možných aplikací.

Celkově se jedná o velmi dobrou diplomovou práci, jak z hlediska dosažených výsledků, tak z hlediska jejich prezentace.

Doporučuji předloženou práci Bc. Terezy Koberové k obhajobě a hodnotím ji známkou výborně.

Radim Hrdina