

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Angeliny Andronove s názvem

Diastereoselective synthesis of helically chiral compounds for enantioselective catalysis

Cílem práce byla syntéza a využití chirálních stavebních bloků se záměrem získat nová chirální analoga helicenů a dále aplikace těchto látek jako katalyzátorů enantioselektivních transformací.

Úvodní referátová část práce je orientována zejména na známá literární data týkající se helicenů, jejich částečně hydrogenovaných analogů a heteroderivátů. Je napsána poměrně čtivě, ale je významně zaměřena na syntézu cílových látek. Dále jsou v literární části uvedeny, opět velmi přehlednou formou, nejdůležitější aplikace chirálních helicenů a jejich analogů v asymetrické katalýze. Vzhledem k výraznému zaměření disertační práce na oxaheliceny s částečně nasycenými cykly různé velikosti v této části trochu postrádám údaje porovnávající tvar, velikost racemizačních bariér a další významné fyzikální charakteristiky těchto sloučenin s analogy neobsahujícími heteroatomy a plně aromatickými heliceny. Takové porovnání je pravděpodobně poměrně obtížné, ale bylo by významným racionálním argumentem pro stanovení cílů v následující kapitole.

V druhé krátké části disertant uvádí jednotlivé cíle práce: jednotlivé cíle jsou zde přehledně deklarovány a specifikovány a je zde zřetelné hlavní zaměření práce na využití modulární syntézy vypracované na pracovišti školitele pro syntézu nových typů chirálních fosfanových ligandů obsahujících helicenovitou strukturu s heterocyklickými kruhy s neúplnou aromaticitou. Nicméně nadpisy jednotlivých podcílů mi připadají snad až příliš obecné vzhledem k jejich velmi konkrétní náplni. Důvody pro syntézu helicenoidní sloučeniny s pyranovými cykly a esterovou funkcí navíc nejsou v práci uvedeny. Syntéza sirného analoga nonahelicenu souvisí se zbytkem práce jen velmi málo a její zařazení do práce, jinak obsahující množství práce, mi připadá neorganické.

Část Výsledky a diskuze postupuje podle jednotlivých cílů. Její první a nejrozsáhlejší část je věnována syntéze a aplikacím helicenoidních sloučenin s dihydrooxepanovými kruhy a následná transformace na fosfany. Využívá zkušeností pracoviště školitele s modulární syntézou helicenů a jejich analogů a zejména předchozí práce zabývající se diastereoselektivní syntézou chirálních heterohelicenů na bázi snadno dostupných chirálních stavebních bloků. Vedle úspěšného provedení řady preparativních experimentů využívajících již dříve vypracované modulární techniky spoléhající na kombinaci Sonogashirových reakcí s následnou cyklotrimerizací katalyzovanou komplexem přechodných kovů zde zbyl čas i na úspěšnou optimalizaci některých kritických reakčních kroků. Při nich byly s výhodou využity i méně běžné techniky jako využití mikrovlnného záření nebo práce s reaktoru s kontinuálním tokem. V první části tak byla syntetizována série fosfanových ligandů s variacemi jak v poloze na helicenoidním skeletu, tak na atomu fosforu. Nevýhodou syntézy posledního typu fosfanů, atropoisomerních ligandů, je nutnost separace stereoisomerů náročnou preparativní chirální HPLC, což je proti duchu celé práce. Zajímavost dané problematiky však její zařazení do disertační práce bezvýhradně opravňuje. Druhá část první podkapitoly Výsledky a diskuze byla věnována analogické syntéze fosfitových ligandů. Tato část je již mnohem méně rozsáhlá a byl v ní úspěšně syntetizován fosfit s tetramethyldioxafosfolanovým kruhem. Je poměrně překvapivé, že zde byl učiněn pokus o syntézu cyklického fosfitu na bázi helicenoidního diolu, který byl předem odsouzený k neúspěchu. Jednoduchý experiment *in silico* by ukázal, že daný produkt nemůže vzniknout a jsem překvapen, že na tomto místě nebylo věnováno více péče „racionálnímu“ designu. Třetí část první podkapitoly je pak věnována vlivu substituce na aromatickém jádře na klíčovou cyklotrimerizační reakci, která kromě rutinní

syntézy mnoha nových látek nepřinesla žádné významnější poznatky. Poměrně nepochopitelná je zde snaha o využití Grubbsova katalyzátoru první generace pro cyklotrimerizaci, neboť je v obtížně probíhající metatezi alkynů (a ne cyklotrimerizaci) neaktivní.

Druhá část kapitoly Výsledky a diskuze je věnována syntéze helicenoidních sloučenin s dvěma pyranovými cykly. Není mi jasné, proč je tato kapitola svým rozsahem o tolik kratší, než kapitola předchozí, očekával bych analogickou modifikaci fosfinovými skupinami v polohách 2, 3 a 8, stejně jako analogické transformace na fosfity. Přitom systémy s pyranovými cykly by měly být odolnější proti racemizaci. Nerovnováha mezi oběma klíčovými kapitolami je zřejmá a budí v čtenáři dojem, že původně poměrně velkorysá koncepce byla z časových důvodů stále více ořezávána a případně nahrazena některými dalšími podprojekty souvisejícími s původní koncepcí práce mnohem méně. Zatímco zařazení syntézy potenciálních helikálních organokatalyzátorů analogických DMAP je pochopitelné z důvodu zahraniční spolupráce, není jasné, proč byl syntetizován derivát s esterovou funkcí. Poslední část první podkapitoly je pak věnována přehlednému zpracování použitých analytických technik pro potvrzení připravených struktur s důrazem na helicitu. Přestože je text popsán velmi čtivě, je otázkou, které z provedených analýz a jejich vyhodnocení byly provedeny disertantkou a které byly pouze převzaty ze spolupracujících analytických pracovišť.

Rozsáhlá série připravených fosfanových ligandů byla spolu s vybranými známými fosfanovými ligandy využita pro studii enantioselektivní cyklotrimerizace alkynů využívané na pracovišti školitele pro syntézu helicenoidních struktur. Bohužel, žádný z připravených ligandů nebyl lepší než známé chirální ligandy a dosažené enantioselektivity byly velmi nízké. Stejně tak enantioselektivita cyklizace enynů katalyzovaných zlatými komplexy s připravenými ligandy byla velmi nízká. Negativní výsledky této kapitoly však nijak nesnižují její vysokou vědeckou hodnotu.

Jak již bylo zmíněno dříve, zařazení syntézy racemického sirného analoga nonahelicenů do disertační práce, ač úspěšné, mi připadá nepříliš vhodné.

Experimentální práce je velmi rozsáhlá vzhledem k enormnímu rozsahu práce a pečlivým analýzám a primárně je třeba ocenit minimální množství chyb a nepřesností v této části, některé připomínky jsou spolu s dalšími uvedeny níže.

Disertační práce i jako celek má extrémní rozsah a v jejím průběhu bylo syntetizováno přes 100 nových sloučenin. Práce je napsána velmi pečlivě s minimem chyb a slušnou angličtinou, nicméně autor se nevyhnul drobným chybám a nepřesnostem: na str. 9 ř. 1 stereodeskriptory *P* a *M* nejsou analogické optické rotaci (+) a (-); chápu snahu ocenit školitele, nicméně podle mě není běžné citovat jako hlavní autory 4. a 5. autora ze seznamu devíti autorů (i když vím, že to opravdu hlavní autoři jsou, vypadá to poněkud bizarně), viz citace 99 a další; ester **105** není zmíněn v textu a jeho zařazení do disertace je trochu záhadné; na str. 30 citace „my jsme vyvinuli“ pro práci udělanou někým jiným je nevhodné; stejně nevhodně působí „my jsme úspěšně použili reaktor s kontinuálním tokem“, disertační práce není kolektivní, ale práce jednotlivce; citace 120 a 164 jsou identické (Vacek a Vacek Chocholoušová), navíc v druhém případě není důvod pro použití titulů; v Experimentální části jsou oficiální názvy látek uváděny jako fosfany, ale všude jinde v textu jako fosfyny, bylo by dobré sjednotit (nejlépe jako fosfany); látky **159**, **161**, **204** a **107** nejsou plně charakterizovány a to by mělo být zdůvodněno; název kapitoly **3.1.2** je chybně uveden jako **3.2** (str. 62); v tabulce 3.7 (str. 80) jsou uvedena čísla komplexů ligandů s borany místo čísel ligandů (které v práci nejsou očíslovány); v Experimentální části jsou hmotnostní spektra uvedena velmi nekonzistentně, někdy jsou uvedeny pouze molekulové píky nebo jejich analoga (a to bez vyznačení abundance), jinde jsou uváděny snad až s přehnanými detaily; IR spektra jsou opět snad až příliš detailní; v ¹H NMR spektrech není u interakčních konstant uvedeno, mezi

kterými jádry a přes kolik vazeb interakce probíhá; je velmi neobvyklé uvádět ^{13}C spektra v nedecouplované formě, když to již bylo učiněno, opět by měly být uvedeny interakční konstanty; navíc lze očekávat, že ^{13}C spektra budou mít kromě velkých $^1J_{\text{C-H}}$ konstant i pozorovatelné menší interakce přes více vazeb: byly zanedbány a to zhruba od kolika Hz, nebo byly úmyslně vyloučeny? V Tab. 3.2 jsou poměry produktů uváděny ve velmi nekonzistentní formě, poměr 0:1:0 znamená, že další látky nebyly pozorovány v jakém zastoupení? Na str. 48 atropoisomerní sloučeniny se liší v konfiguraci, nikoli v konformaci (jsou stabilní při pokojové teplotě).

K práci mám dále několik dotazů: 1) z modelu je zřejmé, že by bylo ideální dostat koordinovaný kov pod úroveň cyklu, uvažovala jste o tom, použít místo monofosfanových ligandů ligandy difosfanové (analoga dppe, dppp apod.)? Vzhledem ke značné vzdálenosti mezi oběma konci systému, nebylo by vhodné připojit na konce místo fosforových substituentů flexibilnější CH_2P skupiny v analogii k cyklickým fosfanům na bázi binaftalenů? 2) Jaké racionální důvody byly využity pro volbu známých chirálních ligandů pro studium enantioselektivní cyklotrimerizace? 3) Na str. 34 bylo mikrovlnné zahřívání na $180\text{ }^\circ\text{C}$ prováděno v rozpouštědle THF s t.v. $66\text{ }^\circ\text{C}$, jednalo se o práci v tlakové baňce nebo bylo rozpouštědlo v průběhu experimentu odpařeno? 4) Obr. 3.1 uvádí, že reakce je řízena termodynamicky; k tomuto tvrzení je nutná znalost aktivační energie, máte představu, jaká jsou energie odpovídajících TS pro tyto i pyranové systémy? 5) Str. 68, proč byla rotační bariéra stanovena pouze metodou AM1 a ne některou z přesnějších DFT metod? 6) Appendix B: jednoduchý scan metodou AM1 ukazuje na další závislé konformační změny, proč nebyly nesouvisející oblasti blízko TS podrobeny scanu z druhé strany s cílem získat přesnější hodnoty? Skutečnost, že tranzitní stav nemohl být nalezen metodou QST3 není argumentem pro to, aby tento tranzitní stav nebyl hledán jinými, i když pracnějšími metodami, např. klasickým postupem EF s zablokovanými hodnotami klíčových parametrů.

Přes uvedené drobné výhrady je třeba ještě jednou konstatovat, že předložená disertační práce má vysokou kvalitu, obsahuje enormní množství kvalitní práce, byla napsána velmi pečlivě, přehledně a s prakticky úplným vyloučením chyb. Disertantka zvládla rozsáhlé spektrum analytických i experimentálních technik, prokázala hlubokou znalost teoretické i experimentální organické chemie a syntetizovala více než 110 nových látek, čímž významně přispěla k současnému stavu znalostí o chirálních fosfanových ligandech s heliceoidní strukturou

Výsledky disertační práce jsou shrnuty ve třech publikovaných pracích v národních a mezinárodních recenzovaných časopisech s vysokými impaktními faktory. Disertantka tak jednoznačně splnila cíle vytčené v disertační práci.

Z výše uvedených důvodů bezvýhradně **d o p o r u č u j i** přijmout disertační práci Mgr. Angeliny Andronove k obhajobě jako podklad pro získání vědecké hodnosti **Ph.D.**



V Praze 11.6.2012

Doc. Ing. Jaroslav Kvičala, CSc.