

Oponentský posudek disertační práce **Mgr. Roberta Betíka: “Total Synthesis of (-)-Methoxyestronu”**.

Mgr. Betík si v předkládané disertační práci klade za úkol vypracovat novou diastereoselektivní syntézu methoxyestronu a následně ji provést enantioselektivně. Přitom navazuje na předchozí práce skupiny prof. Kotory, které jsou založeny na dvojnásobném využití Negishiho činidla. S použitím této chemie autor připravil bromovaný dien, který se stal výchozí látkou pro další syntetické experimenty. Vedle již dříve vypracované metodiky se Mgr. Betík rovněž pokoušel tuto klíčovou látku připravit jinými metodami (Oplozerova reakce, Pd-katalyzovaná cyklizace). Tyto přístupy však selhaly.

Připravený bromovaný dien byl dehydrobromací převeden na enyn, jehož terminální trojná vazba poskytla po náhradě vodíku na trojné vazbě různými zbytky substituované enyny, které byly dále použity v klíčovém kroku celé plánované syntézy – Pauson-Khandově reakci. Pro další syntézu byl nejdůležitější enyn nesoucí methylovou skupinu na trojné vazbě, což byla výchozí látka pro syntézu estronu. Autorovi se podařilo vypracovat i elegantní, alternativní postup pro syntézu tohoto bromdienu, když spojil cyklizaci působením Negishiho činidla s mědí katalyzovanou reakcí s 2,3-dibrombuta-1,2-dienem. Pro cyklizaci získaných enynů se z několika zkoušených metod jako nejúspěšnější ukázala klasická varianta používající stechiometrické množství karbonylu kobaltu. Tento přístup poskytl nejvyšší výtěžky (84-95%) s výjimkou trimethylsilyl derivátu, kde byly výtěžky asi poloviční. V tomto případě se lépe osvědčila metoda využívající tvorby zirkonacyklu působením Negishiho činidla s následnou insercí oxidu uhelnatého. Pro další syntézu estronu pak bylo klíčové zavedení methylové skupiny do polohy 13 získaného ketonu. Zde všechny pokusy vedly k produktům, které měly opačnou konfiguraci na C13, než bylo požadováno. Proto byla ketoskupina pětičlenného cyklu redukována na methylenovou skupinu pomocí hydridu hlinitého. Tím byl získán 17-methylestratetraen, jehož dvou krokové převedení na estron je známo z literatury. Takto byla formální syntéza (+/-)-estronu završena.

Pro enantioselektivní syntézu estronu bylo třeba získat výchozí bromovaný dien chirální, což se po vyzkoušení několika neúspěšných přístupů podařilo s využitím konjugované adice na chirální imin odvozený od (L)-*t*-leucinu. Tato adice proběhla s >98% ee. Další kroky analogické jako v případě racemátu vedly k chirálnímu 17-methylestratetraenu, který byl známým postupem převeden na (-)-methoxyestron v celkovém výtěžku 3%.

Po formální stránce je práce napsána stručně, velmi přehledně, a pokud jsem schopný posoudit, i dobrou angličtinou. K tomu jistě přispělo i to, že syntéza již byla publikována v renomovaných mezinárodních časopisech. Členění práce je obvyklé; obsahuje stručný úvod, který pojednává o izolaci a vybraných syntézách estronu. Připravené látky jsou vhodným způsobem charakterizovány. Podařilo se mi objevit pouze několik překlepů (str. 18, Schéma 3.9.2 **LXV** má být N₂ ne N; str. 2-bromo-5-methoxybenzoic acid (**1**) ne 2-bromo-6-methoxybenzoic acid; str. 30 Schéma 5.1.7. 3-C₃H₅N není 3-pyridyl).

Do diskuse mám následující námět:

Uvedenou syntézu by z hlediska „atom economy“ vylepšilo katalytické provedení Pauson-Khandovy reakce. Autor se o několik pokusů o katalytické provedení této reakce založených na chemii rhodia pokusil, ale bezvysledně. Existuje nicméně celá řada dalších možností využívajících kobaltové katalyzátory (např. fotochemická aktivace Co₂(CO)₈, použití aditiv jako je PPh₃ nebo CyNH₂) a jiných systémů (např. Cp₂Ti(CO)₂) v kombinaci CO za atmosférického tlaku. Byly některé z těchto (nebo jiných) metod zvažovány? Je možné na základě získaných zkušeností odhadnout, jaký přístup má v tomto případě šanci na úspěch?

Disertační práce Mgr. Roberta Betíka je hezkou ukázkou využití chemie přechodných kovů při syntéze přírodních látek. Práce ukazuje, že i v oblasti tak synteticky probádané, jako je syntéza steroidů, lze najít zcela nové přístupy. Oceňuji, že autor dokázal najít řešení i v případech, kdy se syntéza nevyvíjela očekávaným způsobem. Osobně mě nejvíce zaujala elegantní syntéza výchozího bromovaného dienu založená na cyklizaci pomocí Negishiho činidla a následné reakci s 2,3-dibrombuta-1,2-dienem. Práce má nepochybně vysokou odbornou úroveň a autor v ní prokázal, že je zručným syntetikem schopným samostatné vědecké práce. Práci proto bez výhrad **doporučuji k obhajobě**.

V Praze 19. 2. 2013

Prof. Ing. Dalimil Dvořák, CSc.