

Oponentský posudek disertační práce **Mgr. Radima Hrdiny "Příprava axiálně chirálních pyridin-*N*-oxidů a jejich aplikace v organokatalýze"**.

Cílem předkládané disertační práce je vypracování obecné syntézy bipyridinů s využitím [2+2+2] kocyklotrimerizace alkyňů a nitrilů a jejich převedení na odpovídající chirální pyridin-*N*-oxidy využitelné jako organokatalyzátory pro adici allyltrichlorsilanu na substituované benzaldehydy.

Zvolený přístup k syntéze bipyridinů byl úspěšný a cíle práce se podařilo splnit. Bylo zkoušeno několik katalytických systémů založených na komplexech kobaltu a různé reakční podmínky. Přitom se ukázalo, že na reakci má blahodárny účinek mikrovlnné záření. Reakce probíhaly v mikrovlnném reaktoru rychleji a s vyšším výtěžkem než reakce termické. Uvedený přístup umožnil připravit 1-aryl-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinoliny kocyklotrimerizací 1-aryl-1,7-oktadienů s benzonitrilem; 1-(2-pyridyl)tetrahydroisochinoliny reakcí benzonitrilu se substituovanými 1-(2-pyridyl)-1,7-dieny a 3-substituované 1-(1-isochinoliny)tetrahydroisochinoliny reakcí 1-(1-isochinoliny)1,7-oktadienu s nitrily. Působivá je syntéza bis(tetrahydrochinolinů) dvojnásobnou [2+2+2] kocyklotrimerizací hexadeca-1,7,9,15-tetraenu s nitrily.

Z každé skupiny bylo vybráno několik derivátů nesoucích substituenty s rozdílnými elektronovými požadavky, které byly oxidovány na příslušné aminooxidy. Ty pak byly kookrytalizací s (*S*)-(-)-binolem nebo HPLC na chirální stacionární fázi rozštěpeny na enantiomery. Absolutní konfigurace získaných opticky čistých aminooxidů byla určena na základě rentgenostrukturní analýzy aduktu s (*S*)-(-)-binolem, případně s využitím CD spekter. Opticky čisté aminooxidy byly testovány jako organokatalyzátory pro adici allyltrichlorsilanu na substituované benzaldehydy. Přitom se jako nejúčinnější ukázaly *N,N'*-diaminooxidy odvozené od 1-(1-isochinoliny)tetrahydroisocholinu a bis(tetrahydrochinolinů). V prvním případě byla s jedním aminooxidem provedena studie vlivu elektronové povahy substituentu a jeho polohy na aromatickém jádře benzaldehydu na výtěžek a enantiosektivitu reakce. Reakce katalyzátoru nesoucího chirální substituent v poloze 3 tetrahydroisocholinového zbytku prokázala, že je asymetrická indukce dána pouze axiální chiralitou molekuly katalyzátoru. Úspěšnou skupinou organokatalyzátorů jsou i deriváty bis(tetrahydrochinolinu), kde byla objevena velmi zajímavá závislost smyslu asymetrické indukce na rozpouštědle.

Předkládaná disertační práce představuje ucelené vědecké dílo vysoké kvality. Autor vypracoval metodiku vhodnou pro přípravu bipyridinů a jejich derivátů s anelovaným nasyceným i aromatickým kruhem, které jsou synteticky jinak těžko dostupné. Navíc ukázal, že diaminooxidy odvozené od těchto látek jsou účinnými organokatalyzátory adice allylsilanů na karbonylovou skupinu.

Po formální stránce je práce sepsána stručně a velmi přehledně, k čemuž jistě přispělo i to, že se její části staly předmětem tří publikací v renomovaných mezinárodních časopisech a prošly tedy recenzním řízením. Několik formálních nedostatků, které však nijak nesnižují hodnotu práce, uvádím dále (bez pořadí důležitosti):

Str. 9: spíš se jedná o komplexy typu $CpCoL_2$?

Str. 21: Místo "cyklický židličkový mechanismus" bych preferoval "cyklický židličkový transitní stav"

Str. 23: Chybí atom N v produktu reakce s DMF/ $POCl_3$

Str. 41 a dále: Nemohu se vyrovnat s výrazem "kokrystal".

Tabulky 4.2.1. a 4.4.1.: Z poznámky není zřejmé, že se jedná o použití mikrovln.

Str. 46: Chybná reference 69.

Str. 49: Bylo by vhodné uvést CD spektra vzhledem k tomu, že se používají pro určení absolutní konfigurace.

Str. 62 a 63: Tabulka 4.4.3 a text na str. 63 uvádějí rozdílné hodnoty ee pro reakci katalyzovanou (*S,R,R*)-**21F2** v chlorbenzenu **9b** (62% ee a 72% ee) **9c** (56% ee a 48% ee).

Experimentální část: Existuje vhodnější český výraz než "degasovaný". Nejsou komentována ani reprodukována CD spektra použitá ke stanovení absolutní konfigurace. Jsou body tání tak ostré, že se nemusí uvádět interval?

Dotazy:

- Výtěžek oxidace na *N*-oxidy je ve většině případů velmi nízký. Čím je to způsobeno?
- Jaké je vysvětlení pro pozorovanou závislost výtěžku reakce a enantioselektivity na substituci použitého benzaldehydu?
- Jsou známy nějaké nové skutečnosti ohledně závislosti absolutní konfigurace produktu na rozpouštědle v případě katalýzy *N*-oxidy odvozenými od bis(tetrahydrochinolinů)?

Na závěr rád konstatuji, že Mgr. Radim Hrdina jednoznačně prokázal schopnost samostatné vědecké práce a **doporučuji proto práci přijmout k obhajobě.**

V Praze 19. 11. 2007

Prof. Ing. Dalimil Dvořák, CSc.