

Posudek oponenta na disertační práci

„*Synthesis of non-racemic helicene-like molecules via diastereoselective [2+2+2] cycloisomeration.*“

Předložená disertační práce Mgr. Petra Sehnala představuje spis o 122 stranách tematicky věnovaný přípravě helikálně-chirálních látek pomocí cykloisomeračních reakcí katalyzovaných přechodnými kovy. Práce má definovány tři hlavní cíle. Jmenovitě jde o přípravu hydroxyderivátu hexahelicenu a studium možností jeho další funkcionalizace, pokusy o diastereoselektivní cykloisomerizaci centrálně chirálních triynů, která by mohla vést k přenosu chiralitě a vzniku látek s definovanou helicitou. Posledním z cílů práce je pokus o dvojitou cykloisomerizaci vybraných hexaynů a to jak v achirálním provedení, tak i diastereoselektivně.

Vlastním experimentálním výsledkům předchází úvodní teoretická část, která stručně diskutuje možnosti syntézy helikálně-chirálních látek s důrazem na „cykloisomerační přístup“ pracovní skupiny manželů Starých z Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR. Rovněž jsou zde zmíněny některé přístupy k asymetrické syntéze helicenů, možnosti přípravy vyšších helicenů a některé aplikace helicenů v asymetrické katalýze. Nejsm odborníkem v této oblasti chemie a tak nemohu posoudit, nakolik je tento literární úvod vyčerpávající a zda by nebylo vhodné více popsat i jiné metody přípravy helicenů než metodiku školícího pracoviště. Zhruba polovinu práce zabírá dobře zpracovaná Experimentální část.

Syntéza 1-hydroxyderivátu hexahelicenu vycházela z komerčně dostupného 3-methoxybenzaldehydu a zahrnovala postupné připojování substituovaných acetylenů prostřednictvím Sonogashirova kaplinku, cyklizaci helicenového skeletu pomocí cyklopentadienylkobaltdikarbonylového komplexu, jeho aromatizaci a *O*-demethylaci. Celkový výtěžek dosáhl 23%. Bohužel pokusy o další transformace tohoto hydroxyderivátu selhaly.

Diastereoselektivní syntéza helikálně-chirálních látek vycházela z již publikované metodiky školícího pracoviště a úkolem disertanta bylo její použití pro přípravu enantiomerně čistých helicenových derivátů nesoucích substituenty ve stericky málo přístupných krajních polohách (1 a ω). Tento syntetický přístup využívá přenos chiralitě reaktantů, centrálně-chirálních triynů, do helicity produktů a disertantovi se podařilo s využitím kinetických dat a *ab initio* výpočtů teoreticky odůvodnit pozorovanou vysokou diastereoselektivitu i její závislost na reakční teplotě. V rámci této části práce byly připraveny dva helikální deriváty s diastereoselektivitou (*P,S*):(*M,S*) = 87:13 a 91:9, kterou se podařilo zvýšit až na 100:0 krystalizací produktu ze směsi rozpouštědel. Otázkou nicméně zůstává, proč nebyl připraven i druhý enantiomer výchozího triynu a jak by v tomto případě dopadla cykloisomerizace.

Dalším, podle mého názoru hlavním, přínosem disertační práce je úspěšné rozšíření cykloisomerační metodiky pro syntézu derivátů vyšších helicenů, kdy byly této reakci podrobeny hexayny, které následně poskytly substituované deriváty [11]helicenu. Disertant postupně vyzkoušel několik různých katalyzátorů, aby nakonec zjistil, že původní katalyzátor poskytuje nejvyšší výtěžky helicenového derivátu (60% pro achirální hexayn **46**). Povedla se i diastereoselektivní varianta této isomerizace, kdy byl použit chirální (konfigurace *SS*) hexayn a dosažena selektivita 90:10 preferenčně vůči *P*-isomeru, i když s nízkým výtěžkem (33%). Na závěr disertant vyzkoušel dvojitou cykloisomerizaci na racemické směsi a mesoformě diacetátů hexaynů **64** a **65**. Výhodou byla jejich společná příprava a možnost snadné separace sloupcovou chromatografií na silikagelu. Při katalytické cykloisomerizaci mesoforma poskytla racemický helicenový derivát, zatímco reakce racemátu vedly ke dvěma (racemickým) diastereomerům v různém vzájemném poměru, který byl závislý na použitém organokatalyzátoru. Chemické výtěžky byly ovšem pouze průměrné, 17-40%.

Závěrem mohu konstatovat, že předložená disertační práce dosahuje mimořádně vysoké úrovně jak po odborné, tak i po formální stránce. Výsledky práce byly publikovány v odborných časopisech. Mohu tedy uzavřít tento posudek formálním konstatováním, že disertační práce Mgr. Petra Sehnala **splňuje** podmínky kladené na disertační práci, a proto **doporučuji** její přijetí jako podklad pro řízení k udělení vědecké hodnosti „Ph.D.“

RNDr. Jiří Kroutil, Ph.D.

V Praze 12. 5. 2006

Poznámky a otázky:

Str. 46 a následující: Domnívám se, že stereodeskriptory označující axiální chiralitu jsou R_a/S_a a nikoliv R_{ax}/S_{ax} (viz „Basic Terminology of Stereochemistry“, IUPAC Recommendations 1996).

Str. 50 a 51: Pro vyjádření rovnováhy se nepoužívá obouhrotá šipka. Teplotní ekvilibrace při 340K byla prováděna poměrně krátkou dobu (cca 3 poločasy reakce). Byl pro to nějaký zvláštní důvod? Zbylé tři ekvilibrace byly sledovány po dobu 7-10 poločasů.

Str. 98: Zde je presentována příprava diastereomerní směsi látky **51** (P,S,S a M,S,S konfigurace), ale není zde uvedena charakterizace individuálních diastereomerů (očekával bych alespoň dvojici NMR parametrů). Jaké látky odpovídá zde uvedená charakterizace? Je to jeden diastereomer nebo jejich směs?