

**Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta
Katedra anorganické chemie**

**Charles University in Prague, Faculty of Science
Department of Inorganic Chemistry**

Doktorský studijní program: Anorganická chemie
Ph.D. study program: Inorganic Chemistry

Autoreferát disertační práce
Summary of the Ph.D. Thesis



Příprava a využití komplexů přechodných kovů s helikálními ligandy
Synthesis and Use of Transition Metal Complexes with Helical Ligands

RNDr. Jaroslav Žádný

Školitel/Supervisor: Doc. RNDr. Pavel Vojtíšek, CSc.

Školitel-konzultant/Supervisor-consultant: RNDr. Ivo Starý, CSc.

Praha, 2015

Abstrakt

Disertační práce popisuje vývoj asymetrické syntézy analogů helicenů obsahujících 2*H*-pyranový nebo 2,7-dihydrooxepinový motiv v jejich opticky čisté podobě. Tyto molekuly byly v rámci práce plně charakterizovány a využity v enantioselektivní katalýze s přechodnými kovy jako chirální ligandy, v organokatalýze jako katalyzátory a v heterogenní katalýze jako chirální modifikátory. Příprava těchto analogů [5]- a [6]helicenů je založena na diastereoselektivní [2+2+2] cykloisomerizaci centrálně chirálních triynů v přítomnosti komplexů přechodných kovů. Stereoselektivita cyklizace je řízena 1,3-allylovým pnutím. Tato metoda přípravy je velmi všestranná a umožňuje jednoduchý přístup k chirálním ligandům, organokatalyzátorům nebo modifikátorům v neracemické formě. Fosfitové helikální ligandy obsahující 2,7-dihydrooxepinové kruhy byly zkoumány v asymetrické allylové aminaci katalyzované komplexy jednomocného iridia, kdy bylo dosaženo až 82% enantiomerního nadbytku. 2*H*-pyranový analog helicenu obsahující motiv dimethylaminopyridinu byl studován jako katalyzátor kinetické resoluce racemických sulfoximinů. Byly zkoumány různě substituované deriváty helicenů a jejich analogů jako chirální modifikátory v asymetrické redukci ethylpyruvátu na ethyllaktát.

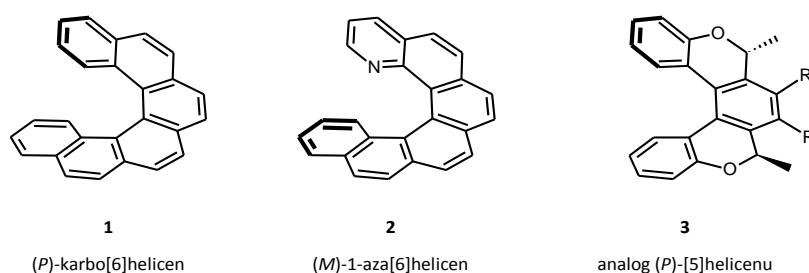
Abstract

The Thesis describes our successful endeavour to develop asymmetric synthesis of functionalized *2H*-pyran or 2,7-dihydrooxepine helicene-like compounds in an optically pure form. These helicene surrogates were fully characterized and their use in enantioselective catalysis as chiral ligands, organocatalysts or chiral modifiers was explored. A general method for the preparation of optically pure [5]- and [6]heterohelicenes by asymmetric synthesis is based on highly diastereoselective [2+2+2] cycloisomerization of centrally chiral triynes mediated/catalyzed by transition metal complexes. Stereochemical outcome of the cyclization process is controlled by 1,3-allylic-type strain. This new methodology is highly versatile providing an easy access to chiral ligands, organocatalysts or modifiers in a nonracemic form. Optically pure 2,7-dihydrooxepine [5]helicene-like phosphite ligands were explored in enantioselective allylic amination under catalysis by iridium(I) complexes to reach up to 82% *ee*. An organocatalysts represented by the optically pure *2H*-pyran [5]helicene-like DMAP analogue was synthesized and applied to kinetic resolution of racemic sulfoximines. Finally, various functionalized derivatives of helicenes and helicene-like compounds (azahelicenes, DMAP analogues, (thio)urea derivatives) were prepared and their possible role as new chiral modifiers in asymmetric heterogeneous reduction of ethyl pyruvate to ethyl lactate was studied.

1. Úvod

Heliceny jsou polycyklické aromatické neplanární systémy sestávající s *ortho*-kondenzovaných benzenových jader¹. Jejich vlastnosti definuje jejich struktura. Díky sterické repulzi terminálních benzenových kruhů zaujímají heliceny neplanární šroubovicové uspořádání s C_2 osou symetrie kolmou na osu šroubovice. To je činní chirálními bez ohledu na nepřítomnost jakéhokoli asymetrického centra v molekule. Heliceny mohou být rozděleny do tří hlavních skupin podle jejich struktury. Pokud je helikální skelet tvořen výhradně *ortho*-kondenzovanými benzenovými kruhy, mluvíme o tzv. *karbohelicenech*, zatímco *heteroheliceny* obsahují ve své struktuře jeden nebo více heteroatomů. *Analogy helicenu* nejsou plně aromatické sloučeniny, ale zaujímají helikální tvar (obrázek 1.1).

Obrázek 1.1

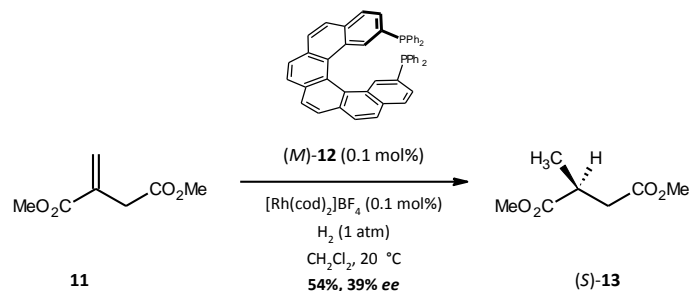


Vysoce delokalizovaný π -elektronový systém plně aromatických helicenu spolu se zmíněnou inherentní chiralitou předurčuje jedinečné vlastnosti těchto molekul a jejich užití v mnoha vědních podoborech od optoelektroniky po nanotechnologii. Naopak analogy helicenu představují vhodné kandidáty pro užití v organokatalýze a katalýze s přechodnými kovy, především díky jejich snadnější syntetické dostupnosti. Ačkoli se pokusy o rezoluci helicenu a jejich asymetrickou syntézu objevují v průběhu druhé poloviny 20. století, doposud nebyl vyvinut obecný syntetický přístup vedoucí k opticky čistým plně aromatickým karbohelicenům.

Příprava helicenu uvedených níže zde nebude zmíněna. Existuje celá řada syntetických metod umožňujících konstrukci racemických karbo- a heterohelicenu. Mezi tyto metody přípravy patří zejména fotocyklodehydrogenace, Diels-Alderova reakce, Friedel-Craftsova reakce, palladiem katalyzované kaplingové reakce, metathese, [2+2+2] cykloisomerace katalyzovaná přechodnými kovy nebo radikálové cyklizace.^{2,3} Pouze u některých z nich však byla prozkoumána možnost diastereoselektivní či enantioselektivní syntézy, a tak je nutné pro získání opticky čistých helicenu aplikovat rezoluci racemtu.

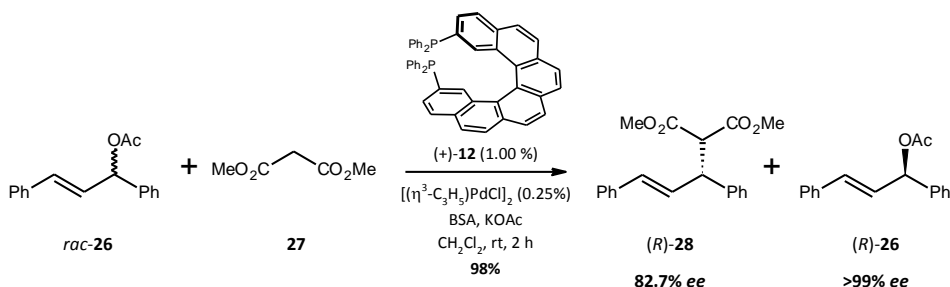
Jedna z prvních prací, které popisovaly schopnost karbohelicenu řídit absolutní konfiguraci na nově vznikajícím stereocentru, byla publikována v roce 1985 Martinem a spol.⁴ Mimo diastereoselektivní redukce α -ketoesterů, enovou reakcí⁵, Martin a spol. použili deriváty [7]helicenu také v hydroxyaminačních reakcích⁶ (v těchto reakcích byl helicen přímo vázán na substrát jako chirální zbytek), při epoxidaci olefinů⁷ a syntéze 2-fenyllaktátů⁸, kde vystupovali heliceny jako chirální reagenty. V roce 1997 Reetz a spol. poprvé publikovali katalytickou reakci založenou na použití helikálně chirálního ligandu⁹, konkrétně se jednalo o rhodium katalyzovanou hydrogenaci methylitakonátu **11**, kdy se katalyticky aktivní komplex tvořil *in situ* z ekvimolární směsi $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ a (*M*)-PHelixu **12** (schéma 1.2).

Schéma 1.2



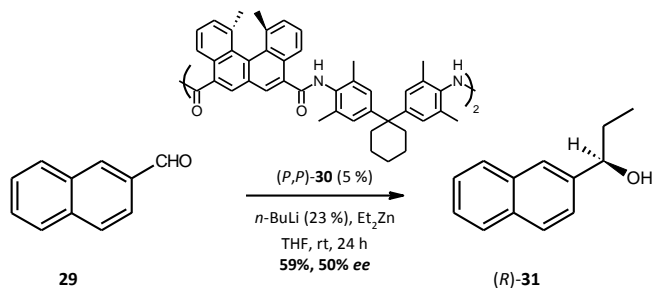
Stejná reakce byla studována Yamaguchim a Nakanem v roce 2003 za použití bishelicenového fosfitu **19**¹⁰ sestávajícího se ze dvou [4]helicenových podjednotek nesoucích methylové skupiny. Použití (+)-PHelixu **12** v palladiem katalyzované allylové substituci u 1,3-difenylpropenylacetátu **26** za použití dimethylmalonátu **27** publikoval Reetz v roce 2000¹¹. Směs produktu substituce (*R*)-**28** a nezreagovaného acetátu (*R*)-**26** byla získána po dosažení cca 50% konverzí, a poskytla tyto látky o optické čistotě 82.7% ee, respektive 99% ee (schéma 1.3).

Schéma 1.3



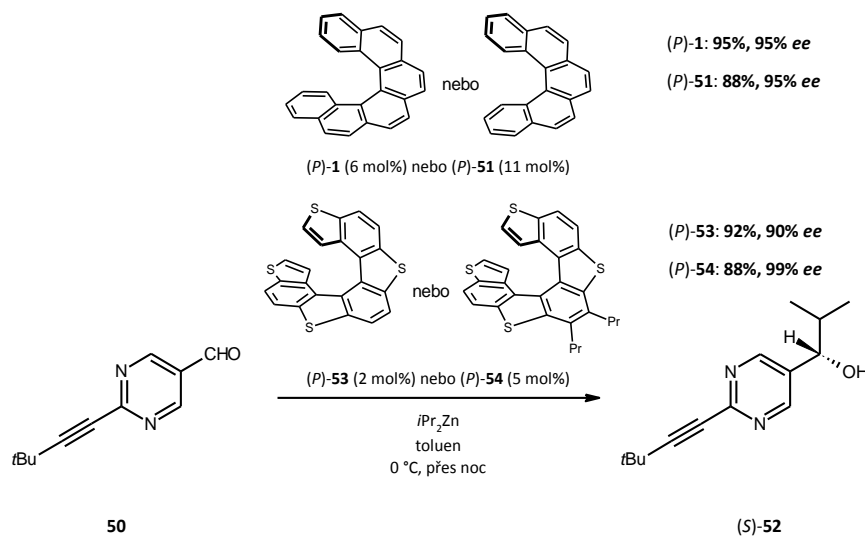
Známé jsou studie o asymetrické adici diethylzinku na aldehydy katalyzované chirálními aminoalkoholy, binaftoly a sulfonamidy, atd.¹². Katalytická studie zahrnující použití makrocyclického helikálního ligandu (*P,P*)-**30** v této reakci byla provedena Yamaguchim¹³ (schéma 1.4).

Schéma 1.4



V roce 2000, Katz a spol. informovali o využití jiného helikálního ligandu, (*P,P,S*)-[5]HELOLu¹⁴ **40**, ve stejné adiční reakci. Optimalizovaná reakce benzaldehydu **39** s Et₂Zn poskytla produkt (*S*)-1-fenylpropanol **41** v 93% výtěžku s 81% enantiomerním přebytkem. Soai a kol. se zabývali autokatalytickou enantioselektivní adicí dialkylzinku na aldehydy¹⁵. Zjistili, že [6]helicen (*P*)-**1**¹⁶ a tetrathia[7]heliceny¹⁷ **53**, **54** mohou také sloužit jako chirální induktor těchto reakcí (schéma 1.5).

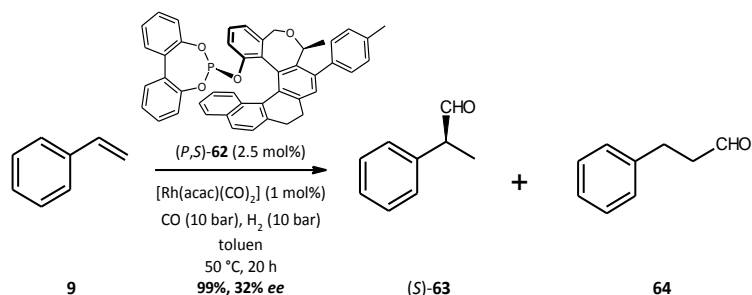
Schéma 1.5



Absolutní konfigurace vznikajících produktů a vysoké hodnoty enantiomerních přebytků jsou vysvětlovány následovně: [6]- nebo [5]helicen indukují asymetrii v prvotně vznikajícím alkoxydu zinku odvozeného od sloučeniny **52**, přičemž absolutní konfigurace je řízena helicitou helixenu. Asymetrická autokatalýza s amplifikací *ee* tohoto alkoxydu poskytuje alkohol **52** o velmi vysokém enantiomerním přebytku. V případě thiahelicenů se $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ koordinuje k atomu síry helixenu a vytvoří katalyticky aktivní chirální komplex, který v počátečním stádiu reakce reaguje se substrátem **50** a indukují malé množství alkoxydu sloučeniny **52**. Následně asymetrická autokatalýza s amplifikací enantiomerního přebytku poskytuje alkohol o příslušné konfiguraci s vysokým *ee*.

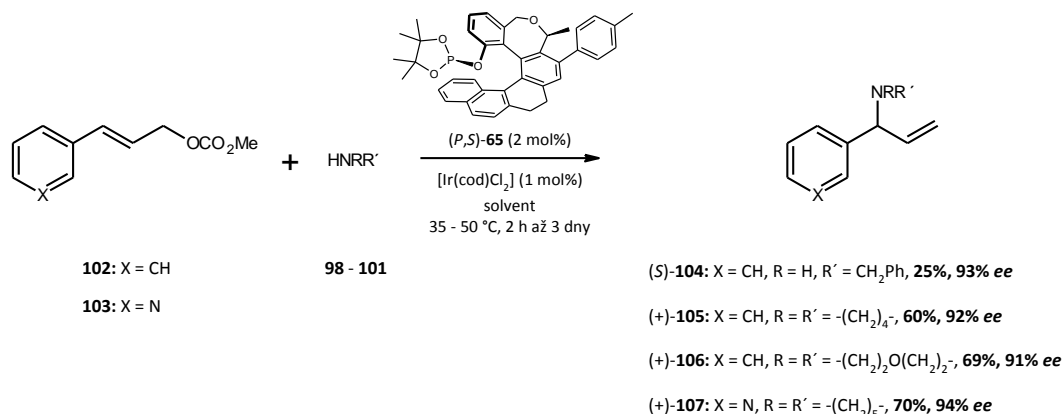
Eilbracht, Starý, Stará a spol. publikovali užití helikálně chirálních fosfitů v asymetrické hydroformylaci katalyzované rhodiem¹⁸. Fosfinové/fosfitové ligandy spolu s rhodiem jsou pro hydroformylaci terminálních alkenů jedním z nejpoužívanějších katalytických systémů^{19,20}. Ačkoli bylo dosaženo pouze podprůměrných hodnot enantiomerního přebytku (do 32% *ee*), regioselektivita reakce byla vynikající. Ligand (*P,S*)-**62** obsahující bifenylový motiv poskytoval pouze rozvětvený produkt (schéma 1.6).

Schéma 1.6



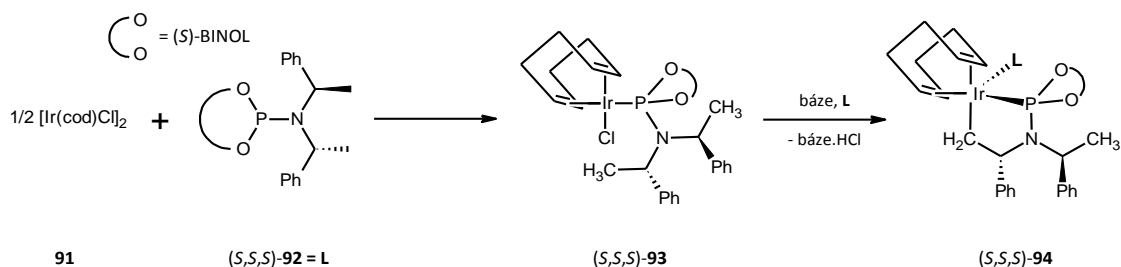
Stejně helikálně chirální fosfitů byly studovány také v asymetrické allylové aminaci¹⁸. Nejlepších výsledků bylo dosaženo v reakčním systému sestávajícího se z komplexu Ir **91**, chirálního fosfitového ligandu (*P,S*)-**65**, karbonátu kyseliny skořicové **102** nebo (pyridinyl)allylkarbonátu **103** jako elektrofilu a různých primárních nebo sekundárních aminů **99** – **102** jako nukleofilů. Reakce poskytla výhradně rozvětvené produkty (jako např. **87**) s regioselektivitou vyšší než 95% (lineární produkty nejsou ve schématu pro jednoduchost uvedeny, schéma 1.7).

Schéma 1.7



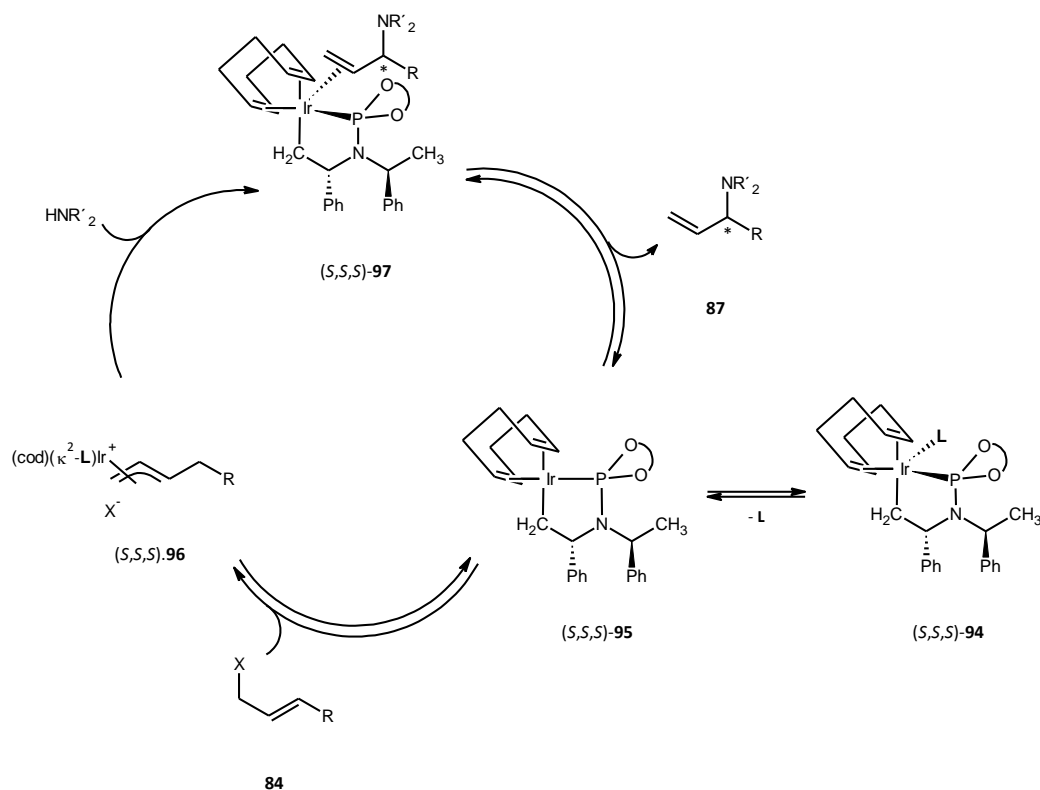
Efektivita fosfitu (*P,S*)-**65** vedoucí k vysoké enantioselektivitě a reaktivitě bez ohledu na použitý substrát a nukleofil je zřejmě dána C–H aktivací (CH₃ skupin ve fosfolánovém skeletu) a následným vytvořením katalyticky aktivního iridiového komplexu s chelatajícím P–C ligandem, podobně jako tomu je u hojně užívaných fosoramiditových ligandů, kdy se katalyticky aktivní komplex **95** tvoří po koordinaci fosoramiditu na nízkovaleční iridium následnou C–H aktivací v přítomnosti báze²¹ (schéma 1.8).

Schéma 1.8



Předpokládaný mechanismus reakce je znázorněn na následujícím schématu (schéma 1.9).

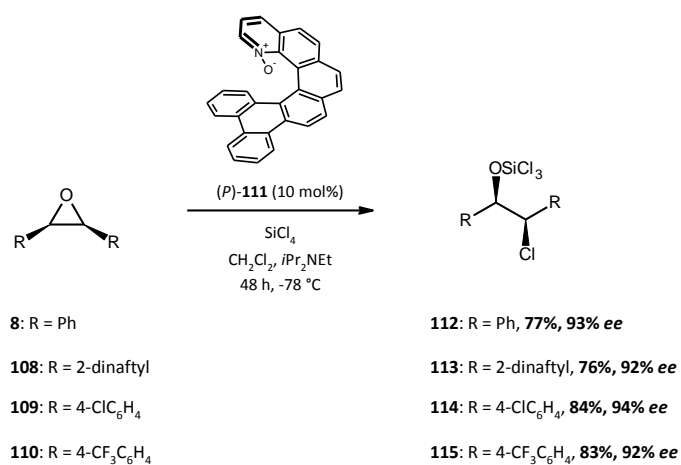
Schéma 1.9



Heliceny nalezly své uplatnění také v organokatalýze. Mezi její výhody (oproti katalýze s přechodnými kovy) patří zejména zanedbatelná citlivost ligandů vůči vzdušné vlhkosti a kyslíku, jejich snadná dostupnost, příznivá cena a nízká toxicita, což přináší značný přínos zejména v produkci farmaceutik a jejich intermediátů. Heliceny byly v polovině 80. let použity *de facto* jako organoreagenty bez koasistence kovu, ale ve všech případech byly vázány přímo v blízkosti reakčního centra, nebo byly použity v ekvimolárním množství, jak bylo zmíněno výše⁴⁻⁸.

Takenaka a kol.²² publikovali v roce 2008 první studii katalytické aktivity *N*-oxidů odvozených od 1-aza[6]helicenu **2** v desymetrizaci *meso*-epoxidů v přítomnosti chlorsilanů (schéma 1.10).

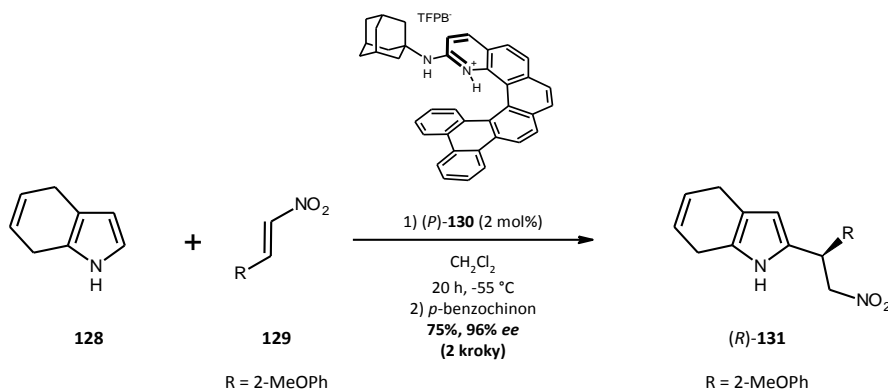
Schéma 1.10



Použitý *N*-oxid **111** poskytl výsledky srovnatelné s nejlepšími katalyzátory uvedenými v literatuře^{23,24}. O dva roky později, v roce 2010, stejný autor vyvinul novou skupinu katalyzátorů odvozených od

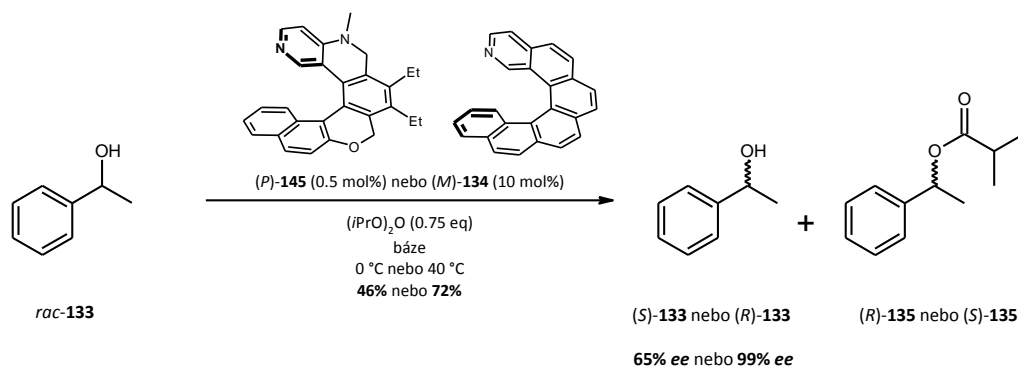
azahelicenu **111** umožňujících donaci vodíkových vazeb²⁵. Tyto katalyzátory úspěšně aplikoval v asymetrické adici elektrofilů na dihydroindol (schéma 1.11).

Schéma 1.11



Další zkoumanou reakcí byla acylativní kinetická resoluce racemických sekundárních alkoholů, kterou poprvé studovali Starý, Stará a kol. v přítomnosti helikálně chirálních organokatalyzátorů²⁶. Studie demonstrovala schopnost těchto organokatalyzátorů (např. (*M*)-2-aza[6]helicenu **134**) řídit enantioselektivitu přenosu acylu (schéma 1.12).

Schéma 1.12



S vědomím toho, že 4-(dimethylamino)pyridin (DMAP) je účinný katalyzátor reakcí, při nichž dochází k přenosu acylu²⁷, Carbery představil Lewisovu bázi s inkorporovanou DMAP podjednotkou v helikálním skeletu (*P*)-**145**²⁸, kterou odzkoušel ve výše zmíněné reakci (Schéma 1.12). Za použití racemického 1-anthracenylethanolu jako substrátu dosáhl Carbery 51% výtěžku s 98% enantiomerním přebytkem.

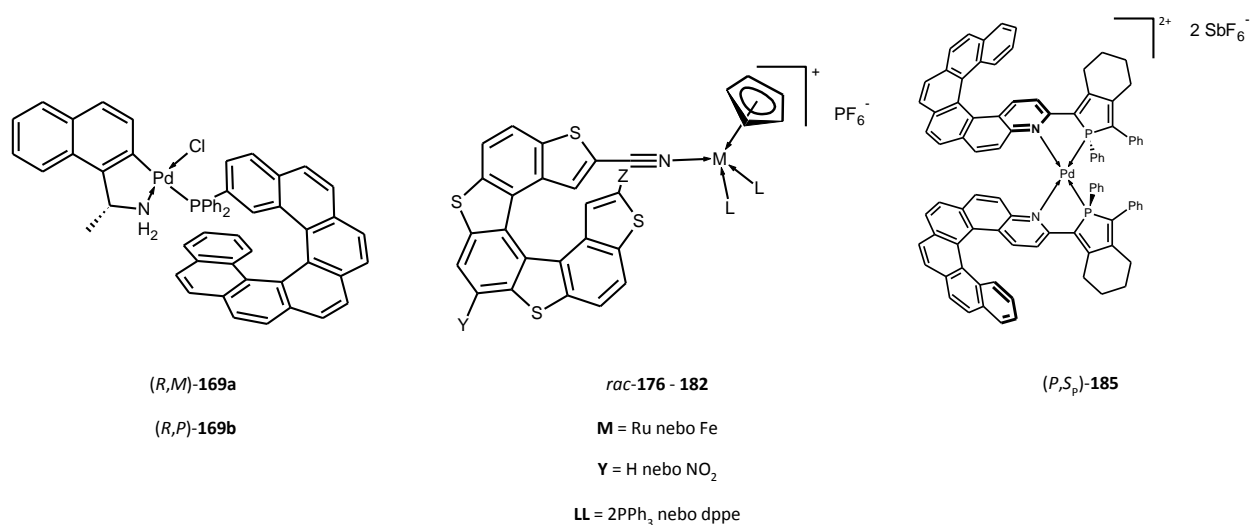
S ohledem na praktičnost zůstává enantioselektivní syntéza doménou homogenní katalýzy. V heterogenní katalýze je kontrola enantioselektivity stále velkou výzvou a efektivně katalyzované reakce jsou zde spíše vzácností, a to i navzdory nezměrnému úsilí, které bylo této oblasti věnováno. Z důvodu, aby bylo dosaženo chirální indukce během reakcí katalyzovaných na povrchu (kovu), jsou v praxi užívány nanočástice, kvůli jejich velkému povrchu. Vysoká účinnost těchto systémů je dána zvýšenou kontrolou enantioselektivity způsobenou akumulací aktivních center na periferii nanočástice a jejich snadnou separací z reakčních směsí. Aplikace funkcionalizovaných nanočástic v katalýze dnes přitahuje značnou pozornost a heliceny se zdají být slibné jako potenciální chirální selektory (modifikátory) kovových povrchů. Dle našich informací nebyly nikdy heliceny použity tímto způsobem

v heterogenní katalýze. Jediné užití helicenů v heterogenní katalýze je spojeno s čištěním odpadních vod od kalmagitu v přítomnosti peroxidu vodíku a komplexů Pd^{2+} a Ru^{2+} nesoucích helikální fosfinové ligandy²⁹.

Byla studována samoskladba helicenů na kovových površích^{30,31,32,33,34} s ohledem na jejich možné využití coby chirálních modifikátorů, ačkoli přímé spojení mezi samoskladbou a katalytickou aktivitou nebylo prokázáno. Navzdory značně omezené koordinační chemii bylo syntetizováno několik organokovových látek nesoucích helikální ligandy, ať už vázaných přímo přes donorový atom, nebo prostřednictvím podjednotky připojené k helikálnímu skeletu. Specifickou skupinu těchto látek tvoří ligandy, kde je kov zabudován přímo ve struktuře helicenu (tzv. metallahelicy).

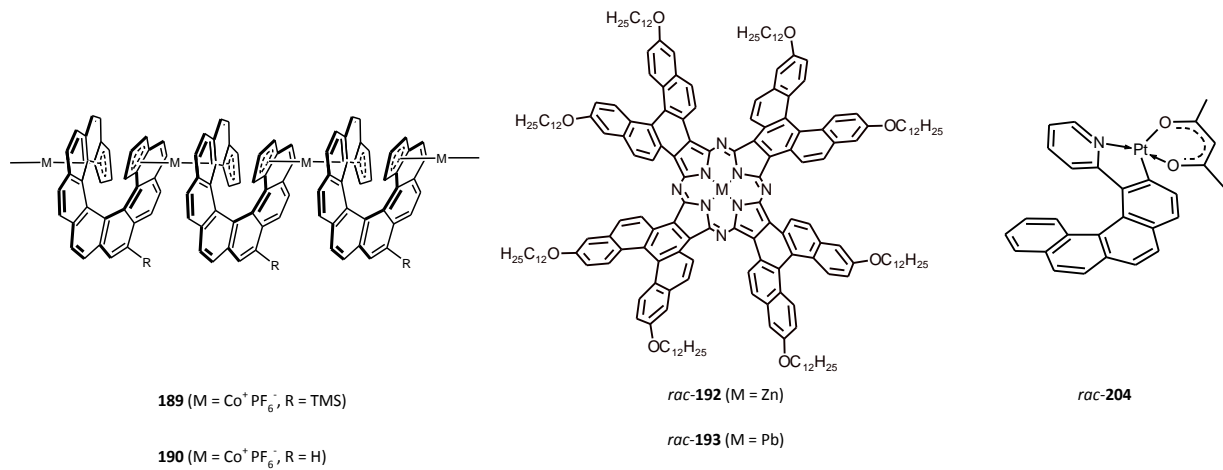
Ben Hassine³⁵ a kol. vyvinuli nejen syntézu 2-(difenylofosfino)[7]helicenu **167**, ale také jeho resoluci prostřednictvím tvorby diastereomerních aminokomplexů palladia³⁶. Garcia a kol.³⁷ v roce 2009 popsal koordinační vlastnosti nově připravených tetrathia[7]helicenových ligandů. Jejich komplexy s kovy jsou zajímavé jako materiály pro nelineární optiku, jak bylo předpovězeno teoretickými studiemi ostatních derivátů tetrathia[7]helicenu³⁸. Starý, Stará a kol. popsali komplexy Ag^+ s racemickým 1-aza[6]helicemem **2** a 2-aza[6]helicemem **134**³⁹. Bidentátní P,N-azahelicenové komplexy palladia a mědi byly připraveny Crassous a spol.⁴⁰ (některé struktury uvádí obrázek 1.13).

Obrázek 1.13



Mezi další koordinační sloučeniny patří helicy obsahující cyklopentadienylové kruhy. Ty byly připraveny Katzem a spol. a studovány jako koordinační polymery v kontextu problematiky přenosu náboje⁴¹. Dále to jsou helicenocyaniny^{42,43} a metallahelicy⁴⁴ (obrázek 1.14), π -konjugované materiály s inkorporovaným kovem ve struktuře s těsným provázáním jeho elektronové struktury s π -elektronovou strukturou ligandu. Tyto materiály vykazují různorodé vlastnosti, které mohou být dále modifikovány prostřednictvím reaktivity přítomného kovu.

Obrázek 1.14



Navzdory nepřilíš rozvinuté chemii helicenů v oblasti katalýzy a organoprkové chemie, představují heliceny skupinu látek s vysokým aplikačním potenciálem, který je patrný z výše uvedených závěrů.

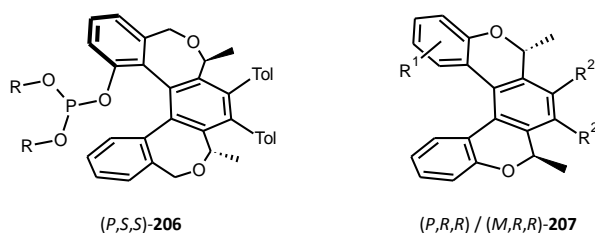
2. Cíle práce

Hlavní cíle této disertační práce jsou následující:

2.1 Vývoj obecného syntetického přístupu k opticky čistým analogům helicenů

Hlavním cílem je příprava nových analogů helicenů obsahujících buď dva (2*S*)-2-methyl-2,7-dihydrooxepinové kruhy (*dihydrooxepinový*-typ), nebo dva (2*R*)-2-methyl-2*H*-pyranové kruhy (2*H*-*pyran*-typ) pomocí diastereoselektivní syntézy (obrázek 2.1).

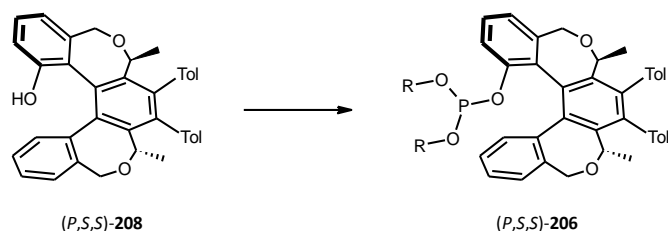
Obrázek 2.1



2.2 Funkcionalizace opticky čistých analogů helicenů skupinou umožňující koordinaci přechodného kovu

S ohledem na využití těchto helicenů v katalýze s přechodnými kovy, je nutné opticky čisté helikální struktury funkcionalizovat skupinami umožňujícími koordinaci ke kovu. Cílem je připravit helikální prekurzory umožňující jednoduchou transformaci na různé fosfitové ligandy (schéma 2.2).

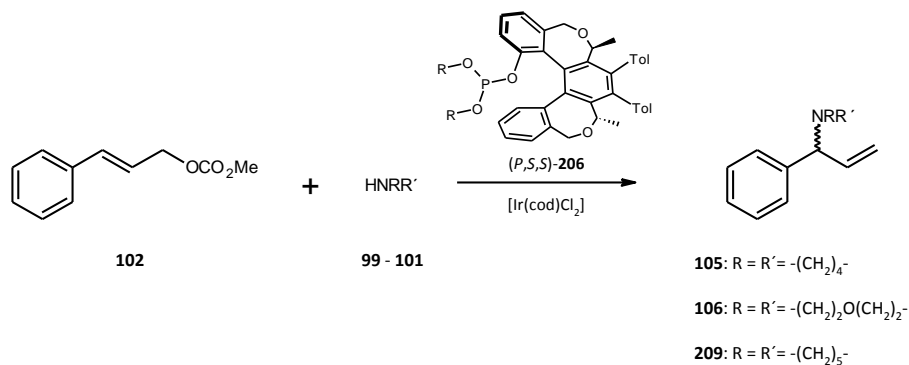
Schéma 2.2



2.3 Využití opticky čistých helikálních fosfitů v homogenní katalýze s přechodnými kovy

Ve spojitosti s výsledky dosaženými na poli katalýzy s přechodnými kovy, je cílem využít helikální fosfity v asymetrické allylové aminaci (schéma 2.3).

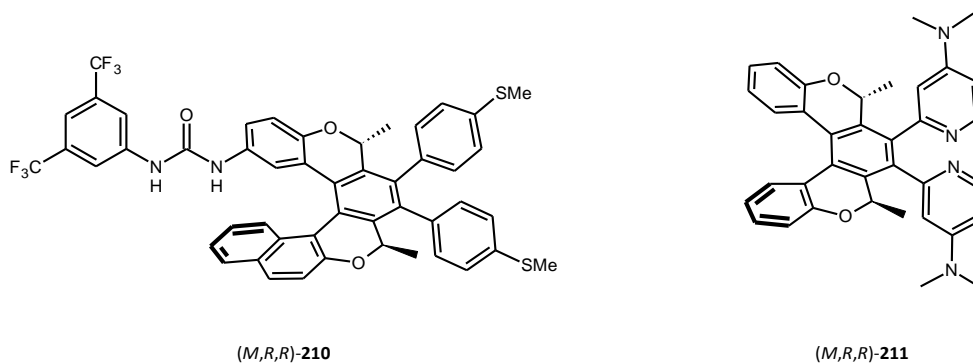
Schéma 2.3



2.4 Zkoumání možnosti využití analogů helicenů v heterogenní katalýze a organokatalýze

Syntetický přístup vedoucí k opticky čistým analogům helicenů je navržen pro přípravu potenciálně zajímavých sloučenin, které mohou být uplatněny jako ligandy v asymetrické heterogenní katalýze nebo organokatalýze (obrázek 2.4).

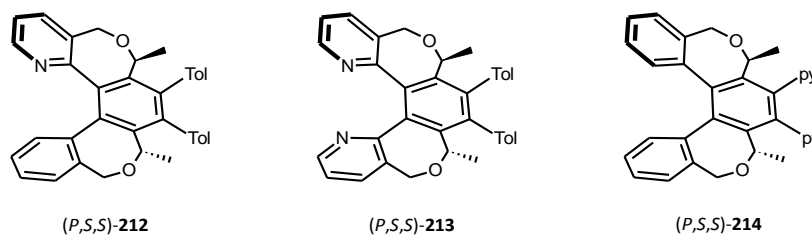
Obrázek 2.4



2.5 Příprava a strukturní charakterizace nových komplexů helikálních ligandů s přechodnými kovy

Cílem je připravit nové komplexy přechodných kovů nesoucí různé helikální ligandy a charakterizovat je. Pozornost bude věnována především opticky čistým *N*-donorovým ligandům (obrázek 2.5).

Obrázek 2.5



3. Materiál a metodika

^1H NMR spektra byla měřena na 400.13 MHz, 499.88 MHz a 600.13 MHz, ^{13}C NMR spektra na 100.61 MHz, 125.71 MHz a 150.90 MHz v CDCl_3 , acetonu- d_6 nebo $\text{DMSO-}d_6$ v 5 mm PFG sondě s nepřímou detekcí. ^1H NMR spektra byla referencována na signál interního standardu TMS (δ 0.0, CDCl_3) nebo residuální signál rozpouštědla (δ 7.26, chloroform- d). V případě ^{13}C spekter bylo použito residuálního signálu rozpouštědla (δ 77.0 pro CDCl_3). Chemické posuny jsou udávány v δ -stupnici (ppm) a coupling konstanty J v Hz. HMBC experimenty byly nastaveny pro $J_{\text{C-H}} = 5$ Hz. Pro přiřazení signálů ^1H a ^{13}C NMR spekter klíčových sloučenin byla naměřena 2D COSY, HSQC a HMBC spektra. IČ spektra byla měřena v CHCl_3 . EI hmotnostní spektra byla naměřena při ionizačním napětí 70 eV, hodnoty m/z jsou udávány spolu s relativním zastoupením hmoty (%). Standardní spektra byla naměřena v pozitivním modu. Vzorky rozpuštěné v chloroformu byly měřeny s použitím přímé sondy v křemenných kapilárách. Teplota zdroje byla 220 °C. Před měřením HR-MS spekter byla provedena interní kalibrace za použití perfluorotri- n -butylaminu (Heptacosa) jako standardu. ESI hmotnostní spektra byla naměřena na ZQ micromass hmotnostním spektrometru (Waters) vybaveném iontovým zdrojem ESCi a zpracována na softwaru MassLynx. Metanol byl použit jako rozpouštědlo. Přesné hmoty (HR-MS) byly získány pomocí EI nebo ESI experimentů. Optické rotace byly měřeny v CH_2Cl_2 nebo CHCl_3 na polarimetru Autopol IV (Rudolph Research Analytical). CD spektra byla měřena na J-815 CD spektrometru (Jasco Analytical Instruments, Inc.) v acetonitrilu v 10 mm křemenné kyvetě. Hodnoty enantiomerních přebytků byly stanoveny integrací UV záznamu (254 nm) HPLC chromatogramu nebo FID GC chromatogramu. HPLC analýzy byly prováděny na kolonách CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4.6 mm, 5 μm) nebo CHIRALCEL® OD-H (250 x 4.6 mm, 5 μm) v mobilních fázích o složení n -heptan nebo n -heptan – 2-propanol při průtoku 0.5 nebo 0.6 ml/min. Píky odpovídající (+)- a (-)-enantiomerům byly přiřazeny srovnáním záznamu UV detektoru se záznamem polarimetrického detektoru. GC analýzy byly provedeny na kapilárních kolonách CP-Chirasil-Dex CB (L: 25 m x I.D.: 0.250 mm x T.P.: 0.25 μm ; Agilent) nebo HP-CHIRAL-20B (L: 30 m x I.D.: 0.250 mm x T.P.: 0.25 μm ; J&W –Scientific), $\text{C}_{11}\text{H}_{24}$ byl použit jako vnitřní standard. Píky odpovídající L- a D-ethylaktátu byly přiřazeny porovnáním s komerčně dostupným standardem L-ethylaktátu (Sigma-Aldrich). TEM analýza byla provedena na mikroskopu JEOL JEM-1200EX při urychlovacím napětí 60 kV. RTG strukturní analýza monokrystalu byla provedena na difraktometru Nonius KappaCCD s monochromatickým zářením MoK_α ($\lambda = 0.71073$ Å) při teplotě 150(2)K. Struktury byly řešeny přímými metodami (SIR92)⁴⁵ a upřesněny metodou nejmenších čtverců na bázi F^2 (SHELXL97)⁴⁶. Vodíkové atomy byly nalezeny z diferenční Fourierovy mapy a zafixovány do ideálních pozic s teplotními faktory buď $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}$ (příslušného uhlíku) nebo $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}$ (příslušného uhlíku) pro methylovou skupinu.

Body tání byly stanoveny na Koflerově aparátu a dále nekorigovány. Reakce za vysokých tlaků byly prováděny v systému CAT7 (HEL Inc.). Ozonový čistič ProCleaner™ model UV.PC.220 (Bioforce Nanosciences) a pH-metr CyberScan 6000 (Eutech Instruments) vybavený skleněnou elektrodou Hamilton POLILYTE PRO 120 byly použity při přípravě heterogenního katalyzátoru.

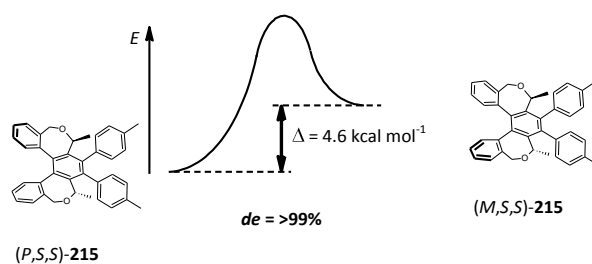
Experimenty byly prováděny pod inertní atmosférou (za užití standardní Schlenkovy techniky nebo v rukavicovém boxu, MBraun). Komerčně dostupný HPLC metanol, etanol, katalyzátory a reagenty o dostačující čistotě byly použity bez dalšího čištění. Bezvodý dekan byl před použitím odplyněn pomocí vakua v pevné fázi (tři cykly); dichlormethan, diisopropylamin a N,N -diisopropylethylamin byly

vydestilovány z hydridu vápenatého pod argonem; THF, benzen a toluen byly čerstvě destilovány ze sodíku/benzofenonu pod dusíkem; DMF byl sušen nad molekulovými sítí. TLC analýza byla prováděna na hliníkových deskách Silica gel 60 F₂₅₄-coated (Merck) a skvrny byly detekovány pomocí směsi Ce(SO₄)₂·4 H₂O (1%) a H₃P(Mo₃O₁₀)₄ (2%) v kyselině sírové (10%). Preparativní tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aktivovaných skleněných deskách 20 x 20 cm s vrstvou silikagelu (Silica gel 60 PF₂₅₄ obsahujícím sádro (Merck)) za použití UV detekce. Flash chromatografie byla prováděna na silikagelu Silica gel 60 (0.040-0.063 mm, Fluka) nebo Biotage® KP-C18-HS SNAP nebo Biotage KP-Sil® silikagelových kartuších (0.040-0.063 mm) za použití Sp1 nebo Isolera One HPFC systému (Biotage, Inc.). Biotage Initiator EXP EU (300 W) byl použit v experimentech iniciovaných mikrovlnným zářením. Všechny ostatní chemikálie byly použity bez dalších úprav přímo od výrobce.

4. Výsledky a diskuze

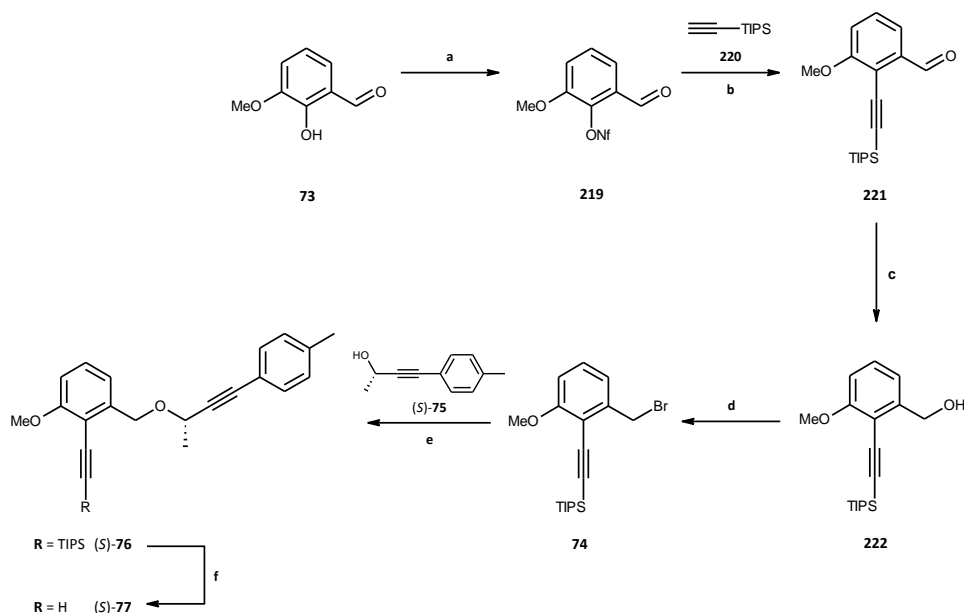
Koncept diastereoselektivní syntézy analogů helicenů obsahujících (*S*)-methyl-2,7-dihydrooxepinový kruh byl zaveden Starým a kol.⁴⁷ Bylo zjištěno, že termodynamické faktory hrají důležitou roli v [2+2+2] cyklotrimerizačních reakcích centrálně chirálních triynů prováděných v přítomnosti kobaltu za zvýšených teplot a projevují se energetickým rozdílem mezi oběma diastereomerními formami. Klíčovým faktorem, který ovlivňuje stereochemii [2+2+2] cyklotrimerizační reakce je 1,3-allylovým pnutí.⁴⁸ Přestože bariéra inverze šroubovice je u analogu **215** menší, než v parentálním [5]helicenu, rozdíl energií mezi diastereomery (*P,S,S*)-**215** a (*M,S,S*)-**215** je 4.6 kcal mol⁻¹, což se projeví poměrem 99.96 ku 0.04 mezi diastereomery (obrázek 4.1).

Obrázek 4.1



Syntéza nejrůznějších fosfitových ligandů vychází z odpovídajícího helikálního alkoholu s patřičně umístěnou hydroxyskupinou. Pozice 1 (např. **208**, schéma 2.2) byla vybrána pro připojení donorové funkce jako vnitřní, helikálním skeletem nejvíce obklopená pozice. Z pohledu stereochemie se jedná o pozici, která může nejvíce ovlivnit rozložení ligandů a substrátu okolo kovového centra během katalytického cyklu, a tak ovlivnit výslednou stereochemii vznikajícího produktu. Syntéza chirálního triynu se sestává z propojení dvou chirálních stavebních bloků. Příprava prvního bloku (*S*)-**77** vychází z komerčně dostupného *o*-vanilinu **73** a byla již publikována⁴⁷ (schéma 4.2).

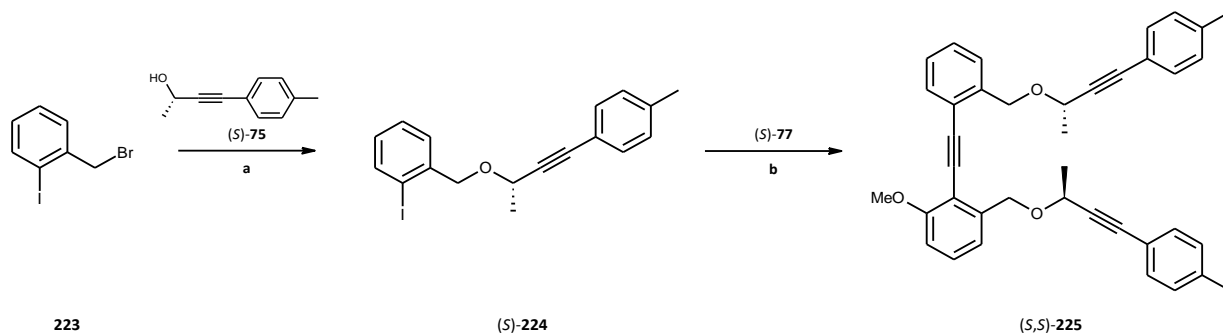
Schéma 4.2



(a) NaH (1.3 ekv.), NfF (1.2 ekv.), DMF, 0 °C to rt, 20 h, **65%**; (b) **220** (1.5 ekv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5.0 mol%), NEt₃ (6.0 ekv.), DMF, 90 °C, 1.5 h, **85%**; (c) DIBAH (1.6 ekv.), toluen, -78 °C, 4 h, **88%**; (d) CBr₄ (2.4 ekv.), PPh₃ (2.4 ekv.), MeCN, rt, 3 h, **88%**; (e) KH (4.3 ekv.), (*S*)-**75** (1.0 ekv.), THF, 0 °C to rt, 3 h, **88%**; (f) *n*Bu₄NF (2.4 ekv.), THF, rt, 1.5 h, **94%**

Druhý blok (*S*)-**224** (schéma 4.3) byl získán jedнокrokovou syntézou 1-(brommethyl)-2-iodbenzenu **223** se sodnou solí chirálního alkoholu (*S*)-**75**. Oba stavební bloky (*S*)-**77** a (*S*)-**224** poskytl za katalýzy Pd⁰/Cu⁺ triyn (*S,S*)-**225** (schéma 4.3).

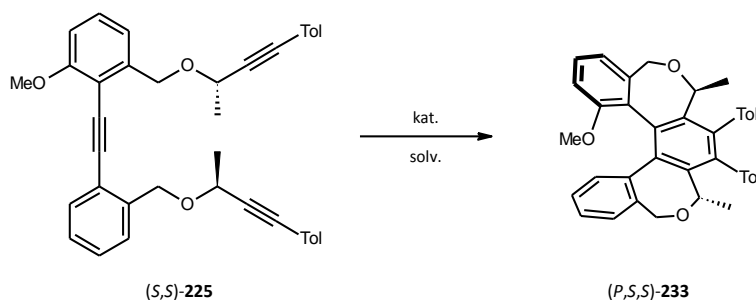
Schéma 4.3



(a) KH (1.2 ekv.), (*S*)-**75** (1.0 ekv.), THF, 0 °C to rt, 2 h, **82%**; (b) (*S*)-**77** (1.0 ekv.), Pd(PPh₃)₄ (5.0 mol%), CuI (9.0 mol%), *i*Pr₂NH, 80 °C, 3 h, **72%**

Vhodné katalyzátory pro diastereoselektivní cyklotrimerizaci byly studovány na strukturně příbuzných triynech a výsledky tohoto průzkumu byly následně použity v [2+2+2] cyklotrimerizaci triynu (*S,S*)-**225** (obrázek 4.4).

Obrázek 4.4



	kat.	%kat. [%]	solv.	T [°C]	čas [min]	ostatní podmínky	výtěžek ^a [%]
1 ^b	CpRh(ethylen) ₂ 227	100	C ₁₀ H ₂₂	140	60	hv	76
2	CpRh(ethylen) ₂ 227	50	THF	140	40	MW, ion. kap. ^c	84
3	CpCo(CO) ₂ 81 / PPh ₃	100 / 200	THF	200	20	MW, ion. kap. ^c	84
4	CpCo(CO) ₂ 81 / PPh ₃	50 / 100	THF	200	60	MW, ion. kap. ^c	62
5	CpCo(CO) ₂ 81	100	THF	200	20	MW, ion. kap. ^c	50
6	Cp*Rh(ethylen) ₂ 228	100	THF	140	20	MW, ion. kap. ^c	55

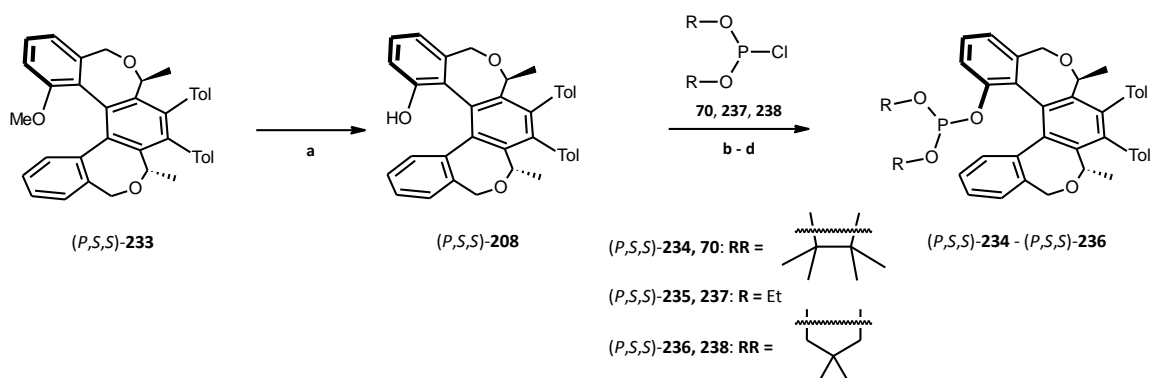
^a) izolovaný výtěžek

^b) experiment Dr. Nathana C. Clemence

^c) ion. kap. = 1-butyl-2,3-dimethylimidazolinium tetrafluorborát

1-Methoxysubstituovaný helicen (*P,S,S*)-**233** byl následovně převeden na odpovídající alkohol (*P,S,S*)-**208**. Ligandy (*P,S,S*)-**234**, (*P,S,S*)-**235** a (*P,S,S*)-**236** byly připraveny jedнокrokovou reakcí s příslušným chlorfosfitem po deprotonaci alkoholu silnou bází (schéma 4.5).

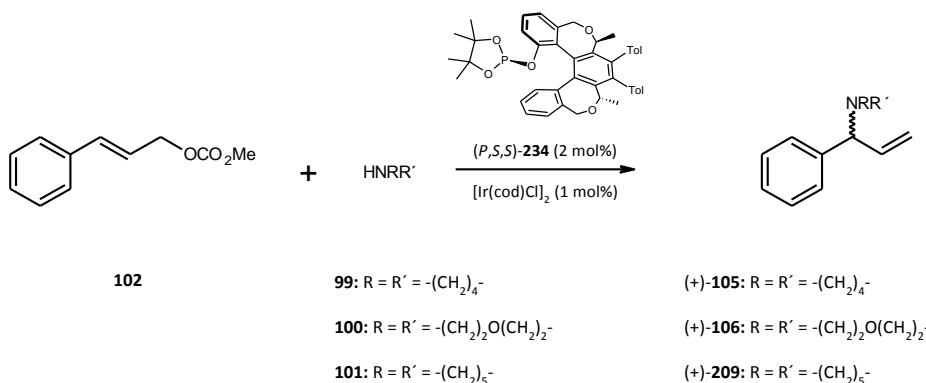
Schéma 4.5



(a) EtSH (20.0 ekv.), NaH (20.0 ekv.), DMF, 130 °C, přes noc, **79%**; (b) NaH (4.0 ekv.), **70** (1.1 ekv.), THF, 0 °C až rt, 2 h, **75%**; (c) NaH (4.0 ekv.), **237** (2.2 ekv.), THF, 0 °C až rt, 2 h, **29%**; (d) NaH (4.0 ekv.), **238** (2.2 ekv.), THF, 0 °C až rt, 2 h, **61%**

Takto připravené fosfity pak byly použity jako ligandy v asymetrické allylové aminační reakci, jak dokládají následující výsledky pro ligand (*P,S,S*)-**234** (obrázek 4.6).

Obrázek 4.6



	amin	čas [h]	teplota [°C]	solvent	výtěžek [%] ^a	ee [%] ^b
1	99	16	30	DCM	23	(+)-82
2	100	16	30	DCM	34	(+)-81
3	101	16	30	DCM	60	(+)-80

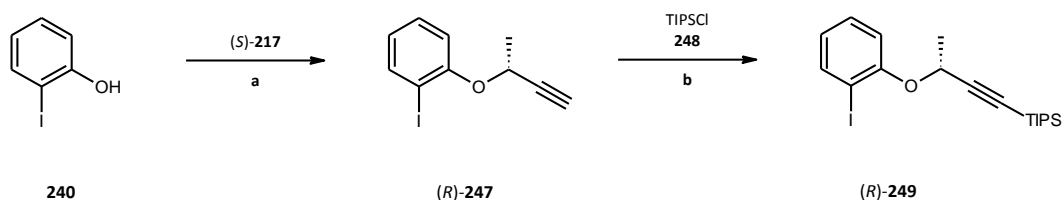
^a) izolovaný výtěžek

^b) stanoveno pomocí chirálního HPLC s UV/polarimetrickým detektorem; (+) nebo (-) odpovídá (+) nebo (-) enantiomeru

Tato studie demonstruje schopnost opticky čistých fosfitů helicenových derivátů řídit absolutní konfiguraci produktů a regiosektivitu asymetrické allylové aminace (byl pozorován vznik pouze rozvětvených produktů s až 82% enantiomerním přebytkem). Jde o druhé použití helikálních ligandů v allylové aminaci (cf. lit.¹⁸), které naznačuje potenciál helicenových ligandů jako induktorů chiralit v reakcích katalyzovaných přechodnými kovy.

Stejná strategie přípravy byla použita také při syntéze 2*H*-pyranových derivátů. Syntetická sekvence byla vyvinuta s ohledem na přípravu různě substituovaných helicenových analogů v pozicích 7 a 8. Příprava začíná Mitsunobuovou reakcí halogenfenolu **240** s komerčně dostupným (*S*)-(-)-3-butyn-2-olem (*S*)-**217**. Koncová ethynyllová skupina je následně ochráněna silylovou chránicí skupinou (schéma 4.7).

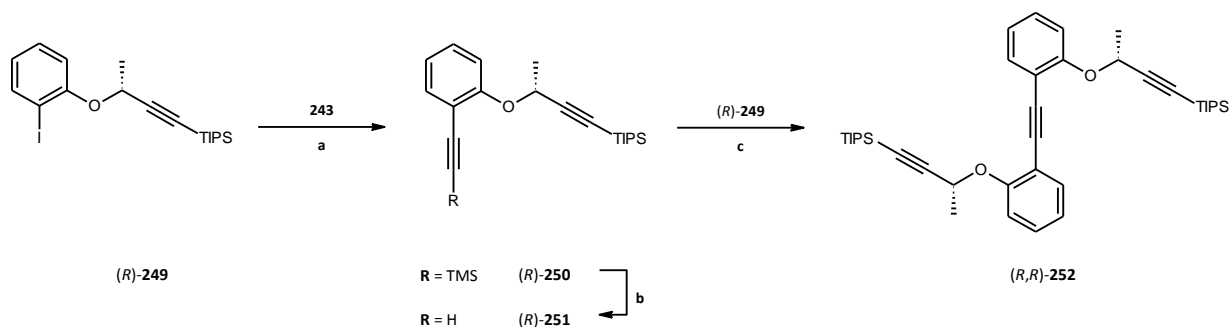
Schéma 4.7



(a) (*S*)-**217** (1.05 ekv.), PPh₃ (1.0 ekv.), DIAD (1.0 ekv.), C₆H₆, rt, přes noc, **82%**; (b) LDA (1.0 ekv.), THF, -78 °C, 1.5 h, **248** (1.1 ekv.), THF, -78 °C až rt, 3 h, **89%**

Jodid (*R*)-**249** byl převeden na chráněný diyn (*R*)-**250** bez pozorování vedlejších reakcí (inserce alkynů). Po desilylaci byl diyn (*R*)-**251** reagován s jodidem (*R*)-**249** za katalýzy palladia a vzniku symetrického triynu (*R,R*)-**252** (schéma 4.8).

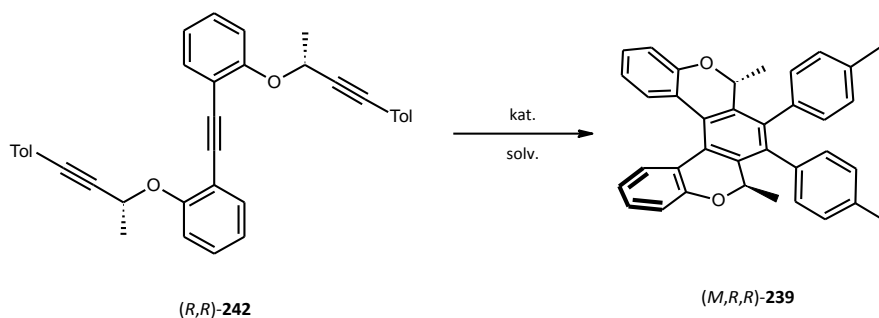
Schéma 4.8



(a) **243** (2.0 ekv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), CuI (9 mol%), *i*Pr₂NH, rt, 1 h, **89%**; (b) K₂CO₃ (5.0 ekv.), MeOH, rt, 2 h, **93%**; (c) $(R)\text{-249}$ (1.0 ekv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), CuI (9 mol%), *i*Pr₂NH, rt, přes noc, **96%**

Triyn $(R,R)\text{-252}$ umožňuje po ochránění terminálních ethynylových jednotek další zavedení funkčních skupin vedoucí k různě substituovaným symetrickým [5]heterohelicenům. Syntéza pokračuje diastereoselektivní cyklotrimerizací, jak uvádí následující příklad (obrázek 4.9).

Obrázek 4.9



	kat.	%kat. [%]	solv.	T [°C]	čas [min]	ostatní podmínky	výtěžek ^a [%]
1	CpCo(CO) ₂ 81 / PPh ₃	20 / 40	C ₁₀ H ₂₂	140	60	hv	81
2	Ni(cod) ₂ 254 / PPh ₃	20 / 40	THF	rt	30	-	91
3	CpCo(CO)(fum) 255	100	THF	200	30	MW, ion. kap. ^b	70
4	CpCo(CO)(fum) 255	20	THF	180	20	MW, ion. kap. ^b	89
5	Rh(cod) ₂ BF ₄ 257 / PPh ₃	10 / 20	CH ₂ Cl ₂	rt	48 h	H ₂ ^c	20 ^d

^a) izolovaný výtěžek

^b) ion. kap. = 1-butyl-2,3-dimethylimidazolium tetrafluorborát

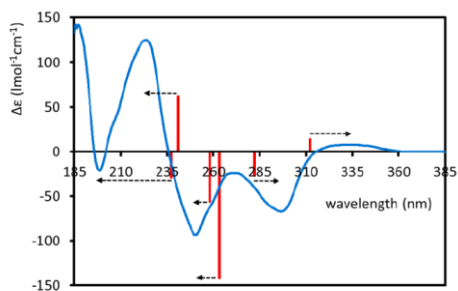
^c) pro vytvoření aktivního katalyzátoru

^d) zastaveno po 48 h, plné konverze nebylo dosaženo

Absolutní konfigurace produktu **239** byla určena pomocí několika metod. Pro ověření předpokladu o stereochemii výše zmíněných helicenových analogů, byl nejprve výpočetně studován jednoduchý pentacyklický model $(M,R,R)\text{-239}/(P,R,R)\text{-239}$ (Dr. J. Vacek; Dr. J. Vacek Chocholoušová). Rozdíl energií tolylovaných diastereomerů byl pozoruhodný: 9.2 kcal mol⁻¹ ve prospěch diastereomeru s (*M*)

helicitou. Bylo však nutné tento výsledek doložit také experimentálně. Jelikož nelze jednohlasně určit absolutní konfiguraci **239** pomocí NOE NMR, bylo nutné provést další teoretickou studii (Dr. R. Pohl). Experimentálně pozorované ^1H a ^{13}C NMR chemické posuny byly porovnány s vypočtenými hodnotami pro (M,R,R) -**239** a hodnotami pro synteticky nedostupný (P,R,R) -**239**. Výsledky prokázaly, že izolovaný helicen **239** má (M) helicitu. Dalším potvrzením je srovnání naměřeného (modrá) a vypočteného (červená) elektronového CD spektra látky (M,R,R) -**239** (obrázek 4.10, Dr. J. Vacek; Dr. J. Vacek Chocholoušová).

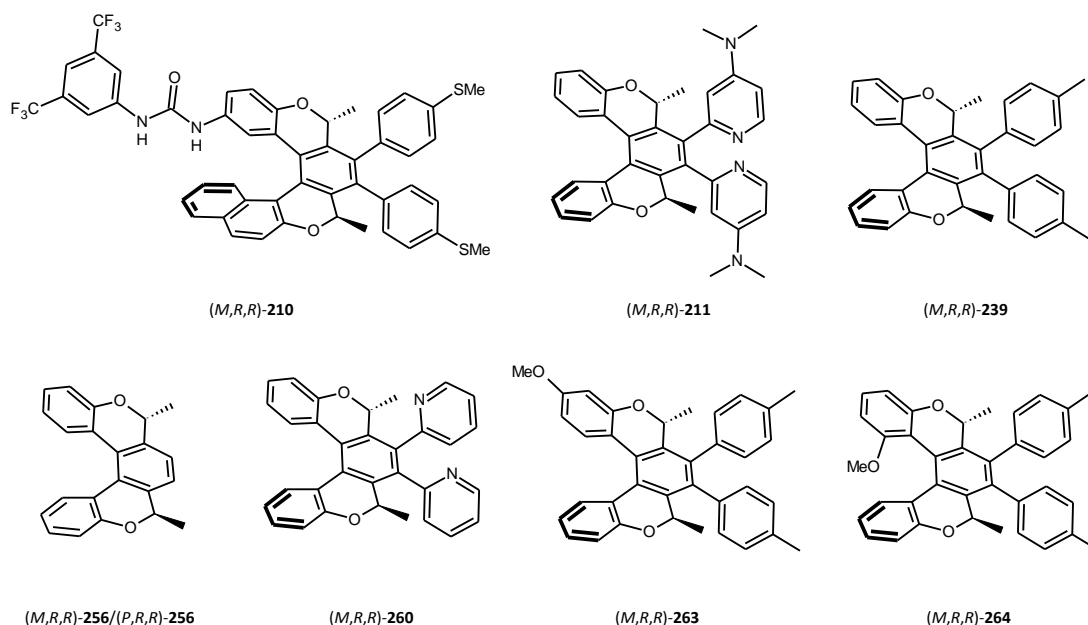
Obrázek 4.10



Dobrá shoda mezi teorií a experimentem při korelaci helicity pomocí CD plně podporuje přiřazení helicity získané předešlými metodami (kalkulace chemických posunů).

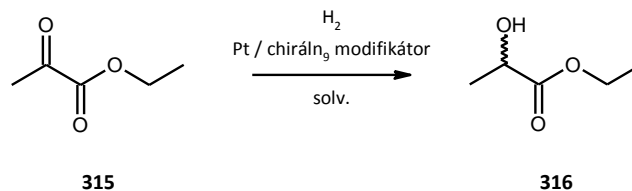
Za použití stejné syntetické metodologie byla připravena z různě substituovaných stavebních bloků celá série analogů [5]- a [6]helicenů (obrázek 4.11). Na základě přiřazení helicity analogu helicenu **239** bylo možné přiřadit tutéž helicitu také ostatním 2*H*-pyranovým derivátům [5]- a [6]helicenů nesoucím *p*-tolyl, 2-pyridyl, *m*-(4-(dimethylamino)pyridyl) nebo *p*-(4-(methylthio)phenyl) substituenty v pozicích 7 a 8 helikálního skeletu.

Obrázek 4.11



Sloučenina (*M,R,R*)-**210** a ostatní neuvedené helicity byly zkoumány jako chirální modifikátory v asymetrické redukci ethylpyruvátu **315** na ethyllaktát **316** (schéma 4.12), avšak byla pozorována pouze nepatrná nebo žádná enantioselektivita.

Schéma 4.12



Jelikož (*M,R,R*)-**211** a (*M,R,R*)-**260** obsahují dvě sousední jednotky nesoucí dusíkové atomy, byla stanovena jejich bazicita (Dr. V. Kašička) pomocí kapilární elektroforézy. Byly získány protonizační konstanty:

(*M,R,R*)-**211**: $pK_{a,\text{MeOH}} = 8.60$, $pK_{a,\text{H}_2\text{O}} = 8.31$; (*M,R,R*)-**260**: $pK_{a,\text{MeOH}} = 4.66$, $pK_{a,\text{H}_2\text{O}} = 4.27$.

Ve shodě s pozorovaným acidobazickým chováním obdobných struktur⁴⁹, byly stanoveny hodnoty pK_a odpovídající protonizaci pouze jedním protonem, navzdory přítomnosti více bazických center v molekulách. Derivát (*M,R,R*)-**211** byl studován také jako organokatalyzátor v kinetické resoluci racemických sulfoximinů, ale byla pozorována jak nízká reaktivita, tak nízká enantioselektivita reakce. Sloučenina (*M,R,R*)-**263** sloužila jako modelová látka pro studium ^1H - ^1H couplingu probíhajícího přes prostor (TSC).^{50,51}

4. Závěry

Důraz byl kladen na vývoj asymetrické syntézy funkcionalizovaných analogů helicenů v jejich opticky čisté podobě, jejich charakterizaci a užití v katalýze s přechodnými kovy, organokatalýze a jako chirálních modifikátorů. Hlavní přínosy disertační práce jsou následující:

(1) Přispěl jsem k vývoji dosud nedostupné obecné metody přípravy opticky čistých analogů [5]- a [6]helicenů založené na diastereoselektivní [2+2+2] cycloisomerizaci centrálně chirálních triynů v přítomnosti komplexů Co^{1+} , Ni^0 nebo Rh^{1+} , které sehrávají klíčovou roli při formaci helikálního skeletu obsahujícího dva 2*H*-pyranové nebo 2,7-dihydrooxepinové kruhy. Hlavními výhodami této metodologie jsou, že (i) je zajištěna excelentní diastereoselektivita (*d.r.* jednotně 100:0); že (ii) stereoselektivita cyklizace je tolerantní vůči strukturální rozmanitosti produktů; že (iii) připravené 2*H*-pyranové a 2,7-dihydrooxepinové hetero[5]heliceny neracemizují za vyšších teplot (na rozdíl od parentálního [5]helicenu, který racemizuje při pokojové teplotě); že (iv) helicity produktů může být snadno predikována pomocí výpočtů; a že (v) analogy helicenů o helicitě (*M*) a (*P*) jsou synteticky dosažitelné, jelikož oba enantiomery but-3-yn-2-olu (klíčového stavebního bloku) jsou komerčně dostupné.

(2) Na základě experimentálního i teoretického přístupu jsem dokázal, že stereoselektivita vysoce diastereoselektivní [2+2+2] cycloisomerizace centrálně chirálních triynů za přítomnosti přechodných kovů je řízena 1,3-allylovým pnutím, sehrávajícím klíčovou úlohu při probíhající termodynamicky řízené asymetrické transformaci prvního řádu.

(3) Výše zmíněné principy asymetrické syntézy opticky čistých 2*H*-pyranových a 2,7-dihydrooxepinových analogů helicenů jsem použil při přípravě funkčních derivátů obsahujících hydroxyskupinu či fosfitovou, pyridinovou, močovinovou nebo sulfanylovou jednotku.

(4) Ve spolupráci s dalšími odborníky jsem přispěl k strukturální a fyzikálně chemické charakterizaci vybraných látek, zahrnující určení absolutní konfigurace (korelací ECD spekter), určení bariéry racemizace (výpočetně nebo pomocí dynamického NMR), stanovení bazicity (kapilární elektroforézou) a rentgenové struktury (difrakční RTG analýzou s použitím monokrystalu).

(5) Opticky čisté fosfitové ligandy odvozené od 2,7-dihydrooxepinových analogů [5]helicenu, které jsem připravil, jsem studoval v enantioselektivní allylové aminaci katalyzované komplexy iridia, kdy bylo dosaženo až 82% enantiomerního nadbytku. Jde o druhé úspěšné použití helikálních ligandů v allylové aminaci, které naznačuje potenciál helicenových ligandů jako induktorů chiraloty v reakcích katalyzovaných přechodnými kovy.

(6) Připravil jsem opticky čistý 2*H*-pyranový analog [5]helicenu obsahující DMAP podjednotku, který byl studován jako organokatalyzátor v kinetické resoluci racemických sulfoximinů ve spolupráci s Justus-Liebig University v Giessenu, Německo. Byla však pozorována jak nízká reaktivita, tak nízká enantioselektivita této reakce.

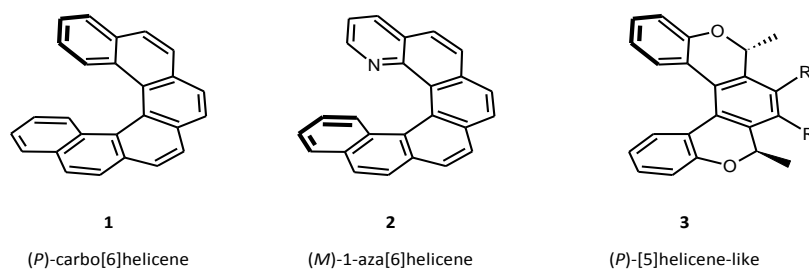
(7) Hledal jsem nové chirální modifikátory použitelné v asymetrické heterogenní katalýze. Testované pyrido-, ureido- a DMAP deriváty helicenů a analogů helicenů urychlily redukci ethylpyruvátu na ethyllaktát v přítomnosti komerčně dostupného katalyzátoru Pt/Al₂O₃, ale byla pozorována pouze nepatrná nebo žádná enantoselektivita při redukci karbonylové skupiny.

Dosažené výsledky demonstrují, že diastereoselektivní [2+2+2] cycloisomerizace centrálně chirálních triynů v přítomnosti komplexů přechodných kovů je obecnou, flexibilní a praktickou metodou, poskytující snadný přístup k chirálním ligandům, organokatalyzátorům a modifikátorům v jejich neracemické formě. Předpokládáme, že první slibné výsledky na poli enantioselektivní katalýzy s analogy helicenů jakožto induktory chiraloty podnítl další snahu o popsání úlohy helicity v katalýze a koordinační chemii.

1. Introduction

Helicenes are polycyclic aromatic non-planar compounds consisting of *ortho*-fused benzene rings¹. The defining properties of helicenes comes from their structure. Due to the steric hindrance of the terminal benzene rings helicenes become screw-shaped holding a non-planar arrangement with the C_2 -symmetric axis perpendicular to the helix axis. This makes them chiral even though they have no center of chirality. Helicenes can be divided into three main groups according to the structure which they possess. When the helical backbone is consisting solely of *ortho*-fused benzene rings we are speaking about *carbohelicenes*, whereas *heterohelicenes* contain one or more heteroatoms in their structure. *Helicene-like* molecules are not fully aromatic but helicene-shaped compounds (Figure 1.1).

Figure 1.1

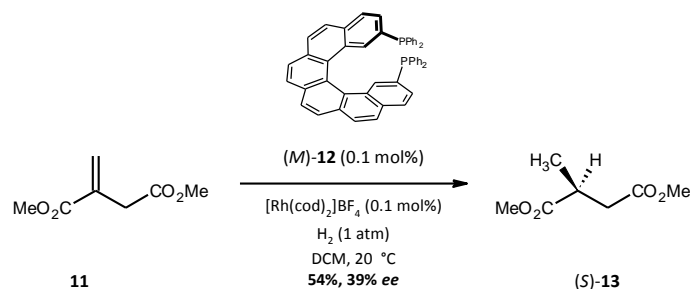


The highly delocalized large π -electron system of fully aromatic helicenes along with the previously mentioned inherent chirality predetermines the unique properties of such molecules and their use in many fields of research from optoelectronics to nanotechnology, whereas helicene-like compounds, due to their easy synthetic accessibility, represent a promising class of candidates for asymmetric organo- or transition metal catalysis. Although the attempts to resolve racemic mixtures of helicenes or to affect their asymmetric synthesis dates back to the 20th century, the general synthetic approach to fully aromatic optically pure carbohelicenes has not yet been developed.

The synthesis of helicenes shown below will not be discussed in detail. There is a range of synthetic methodologies for construction of racemic carbohelicenes and heterohelicenes involving photocyclization, Diels-Alder reactions, Friedel-Crafts type reactions, Pd catalyzed coupling reactions, ring closing metathesis, metal catalyzed [2+2+2] cyclization and radical cyclizations, all followed by optical resolution or there are many of mentioned methods used in the asymmetric way.^{2,3}

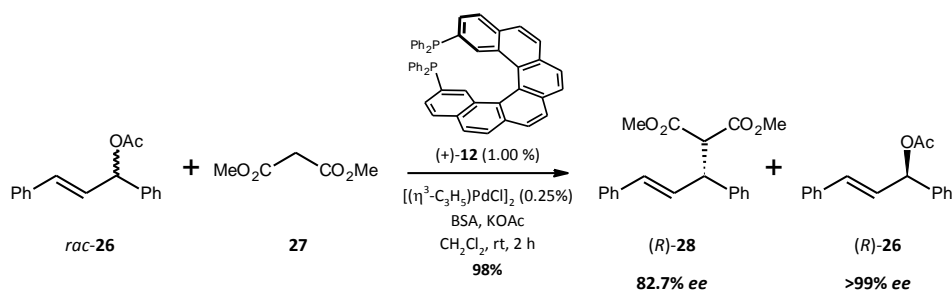
One of the earliest reports on the ability of carbohelicenes to control absolute configuration at a newly formed stereogenic center was published in 1985⁴. Next to diastereoselective reduction of α -ketoester, ene reaction⁵, Martin and co-workers used the [7]helicene derivatives in the same manner also in hydroxyamination⁶ (in these reactions carbohelicene was connected directly to the substrate as a chiral auxiliary) and epoxidation⁷ of olefins and in the synthesis of atrolactic ester⁸, where helicenes were involved as chiral reagents. Later in 1997 Reetz and co-workers reported the first catalyst based on a helically chiral ligand⁹. It was a rhodium catalyzed hydrogenation of methyl itaconate **11** (Scheme 1.2). The catalytic species was formed *in situ* from an equimolar mixture of $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ and (*M*)-PHelix **12**.

Scheme 1.2



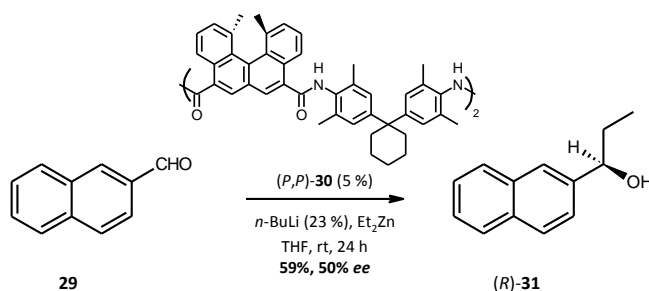
The same reaction was reexamined by Yamaguchi and Nakano in 2003 using the bihelicenol phosphite **19**¹⁰ consisting of [4]helicene bearing methyl groups. Another utilization of (+)-PHelix **12** in catalysis came from Reetz in 2000¹¹. Kinetic resolution in Pd-catalyzed allylic substitution of 1,3-diphenyl-propenylacetate **26** with dimethyl malonate **27** was disclosed. Using the (+)-**12** antipode, a mixture of the substitution product (*R*)-**28** and unreacted allylic acetate (*R*)-**26** was formed at *ca* 50% conversion providing them in 82.7% ee and 99% ee, respectively (Scheme 1.3).

Scheme 1.3



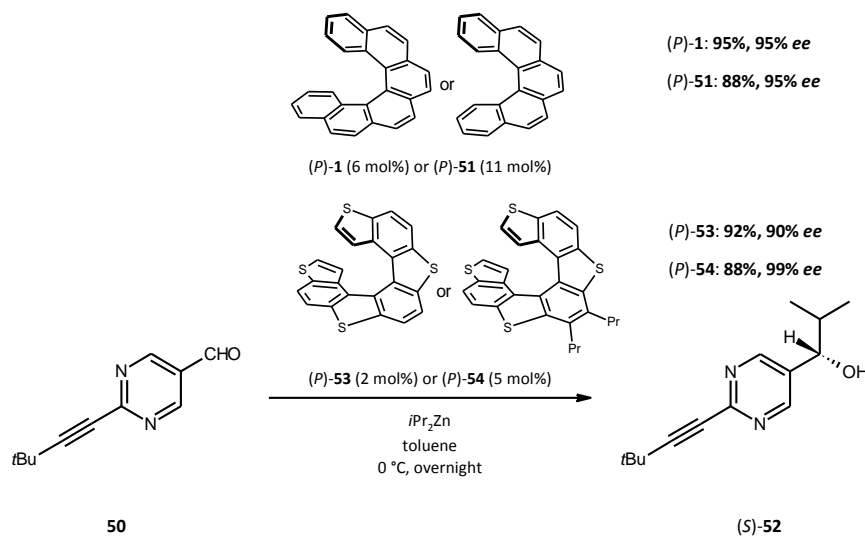
The asymmetric addition reaction of diethylzinc to aldehydes was catalyzed by chiral amino alcohols, binaphthols, sulfonamides, etc.¹². A brief catalytic study employing the macrocyclic (*P,P*)-**30** in the same reaction was done by Yamaguchi¹³ (Scheme 1.4).

Scheme 1.4



In 2000, Katz and co-workers reported the same catalytic reaction utilizing another helical ligand (*P,P,S*)-[5]HELOL¹⁴ **40**. The optimized reaction of benzaldehyde **39** with Et_2Zn furnished the product (*S*)-1-phenylpropanol **41** in 93% yield with 81% ee. Soai and co-workers published the autocatalytic enantioselective addition of dialkylzinc to aldehydes¹⁵. Later on in 2001 they found that [6]helicene (*P*)-**1**¹⁶ and tetrathia[7]helicenes¹⁷ **53**, **54** can serve as an asymmetric trigger in such a reaction (Scheme 1.5).

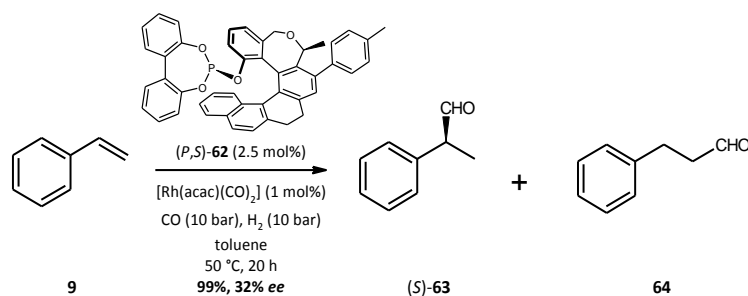
Scheme 1.5



The high *ee* values and the absolute configuration was explained as follows: [6]- and [5]helicenes without any heteroatoms induced asymmetry in the initially formed zinc alkoxide of **52**, with the absolute configuration regulated by the (*P*) helicity of helicenes. Asymmetric autocatalysis of the zinc alkoxide of **52** with an amplification of *ee* afforded alcohol **52** with very high *ee*. In the case of thiahelicenes, *i*Pr₂Zn was coordinated to sulfur atoms of the chiral thiahelicene to form an active chiral zinc species. Since these chiral species reacted with pyrimidine-5-carbaldehyde **50** in the initial stage of the reaction, a small enantiomeric excess was induced. Then, a subsequent asymmetric autocatalysis with an amplification of *ee* afforded alkanol **52** (as zinc alkoxide) with a high *ee*, which showed the corresponding absolute configuration.

Eilbracht, Starý, Stará and co-workers reported on Rh-catalyzed hydroformylation utilizing helical phosphites¹⁸. Phosphine/phosphite ligands are the most frequently employed ligands along with rhodium catalysts in the asymmetric hydroformylation of terminal alkenes^{19,20}. The branched product **63** was obtained regioselectively by using the ligand (*P,S*)-**62** bearing a *biphenyldiol* moiety even though the *ee* value was only moderate (up to 32% *ee*, Scheme 1.6).

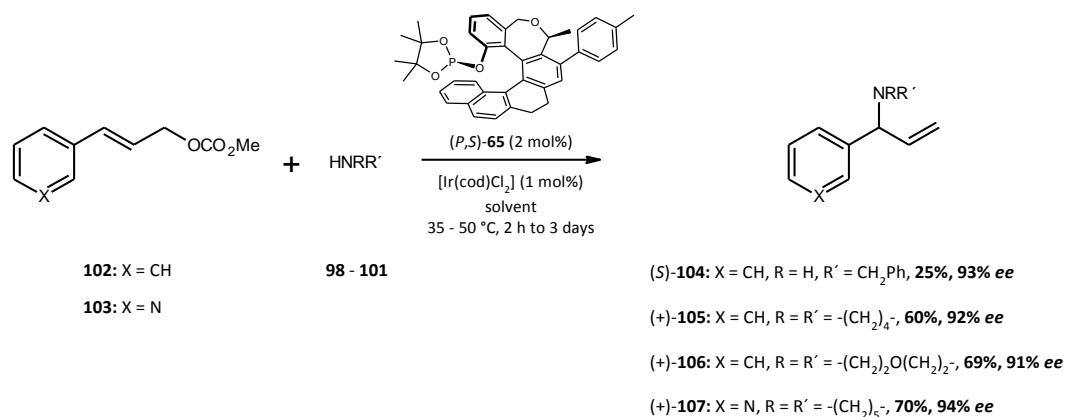
Scheme 1.6



The same helically chiral phosphites were studied in asymmetric allylic amination¹⁸. The best results in the catalytic system consisting from the Ir(I) complex **91** and chiral phosphite ligands with the cinnamyl carbonate **102** or (pyridinyl)allyl carbonate **103** as electrophiles and different primary and secondary amines **99** – **102** as nucleophiles were achieved with (*P,S*)-**65** for both the substrates providing the

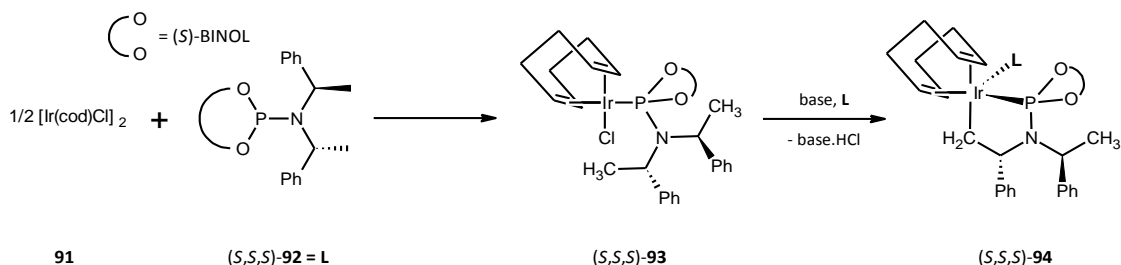
branched products (such as **87**) with 95% and higher branch-to-linear selectivity (the linear products are not depicted for simplicity, Scheme 1.7).

Scheme 1.7



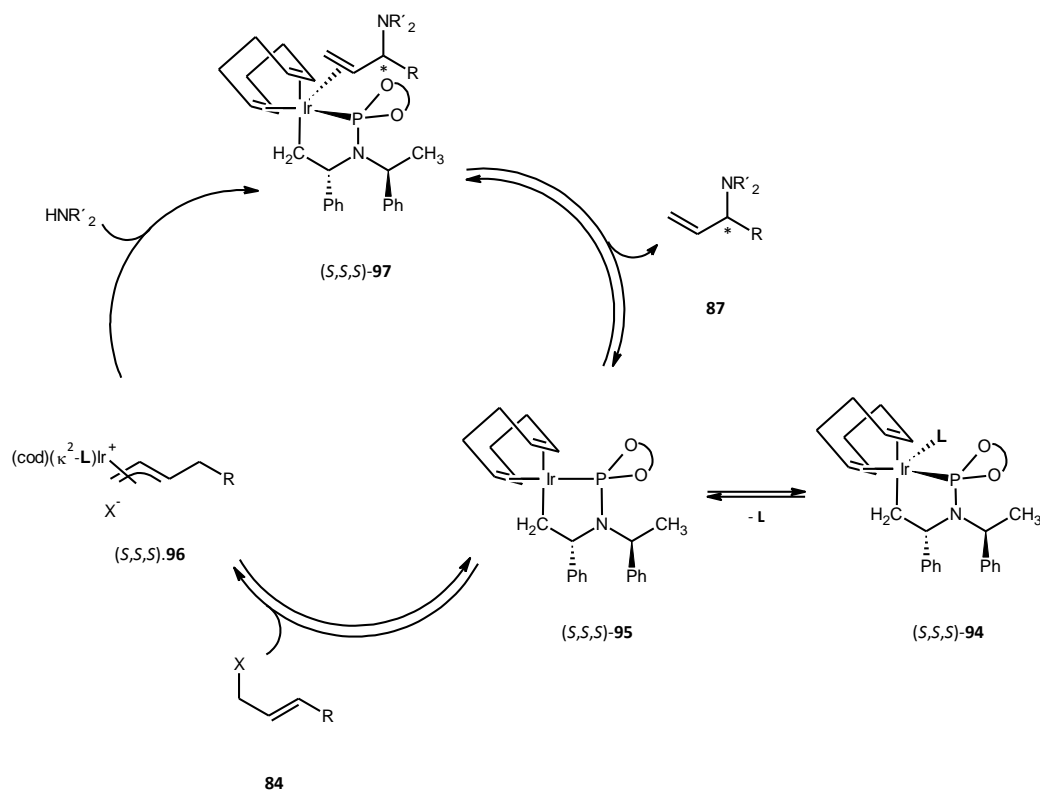
The efficiency of phosphite (*P,S*)-**65** leading to the best enantioselectivities along with predominantly highest reactivities regardless of the substrate and *N*-nucleophile used might be related to its proposed C–H activation to generate a catalytically active P–C-chelated iridium species (owing to the presence of the CH₃ groups in the dioxaphospholanyl moiety), similarly to widely used phosphoramidites, where the catalytically active species **95** is formed after coordination of phosphoramidite to low-valent iridium and subsequent base-mediated C–H activation²¹ (Scheme 1.8)

Scheme 1.8



Then the proposed catalytic system is shown (Scheme 1.9).

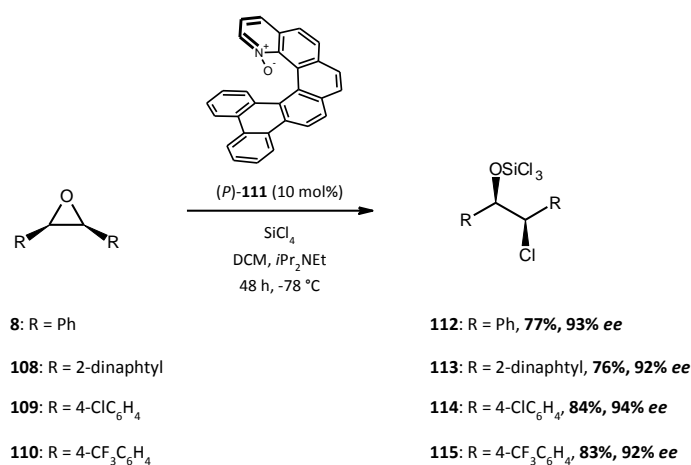
Scheme 1.9



Helicenes found their application also in the field of organocatalysis. Its advantages include the lack of sensitivity to moisture and oxygen, their availability, low cost, and low toxicity, which confers a huge direct benefit in the production of pharmaceutical intermediates when compared with (transition) metal catalysts. Helicenes were used in mid-80's in fact as organoreagents with no assistance of a metal center, but all reported results utilized the helical scaffold connected directly to the vicinity of the reaction center as a chiral inducer or they were used in an equimolar amount as mentioned above⁴⁻⁸.

Takenaka et al.²² published in 2008 the first study of a catalytic effect of *N*-oxide derived from 1-aza[6]helicene **2** in desymmetrization of *meso*-epoxides in the presence of chlorosilanes (Scheme 1.10)

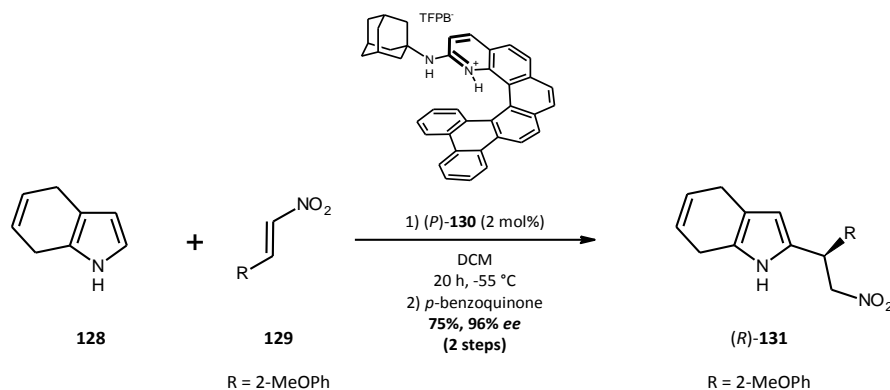
Scheme 1.10



The *N*-oxide **111** was found to be comparable with the best catalyst in the literature^{23,24}. Two years later, in 2010, the same author developed a new class of hydrogen-bonding donor catalysts derived from

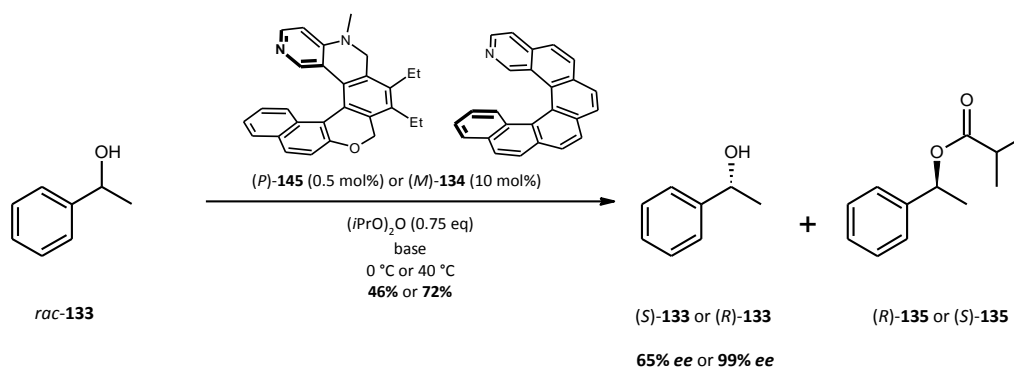
azahelicenes **111**²⁵ and used it successfully in asymmetric addition of electrophiles to dihydroindole (Scheme 1.11)

Scheme 1.11



Another reaction was the asymmetric acylative kinetic resolution of racemic secondary alcohols first studied by Starý, Stará and coll.²⁶ They successfully demonstrated that the helically chiral species ((*M*)-2-aza[6]helicene **134**) can promote this type of reaction with an enantiodiscrimination (Scheme 1.12).

Scheme 1.12



Having in mind that 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) is a powerful catalyst in acyl transfer reactions²⁷, Carbery reported on a helical Lewis base, a DMAP subunit incorporated into the helical backbone (*P*)-**145**²⁸ and employed it in the above described reaction (Scheme 1.12). When using the racemic 1-anthracenylethanol as a substrate, Carbery achieved up to 98% *ee* in 51% yield.

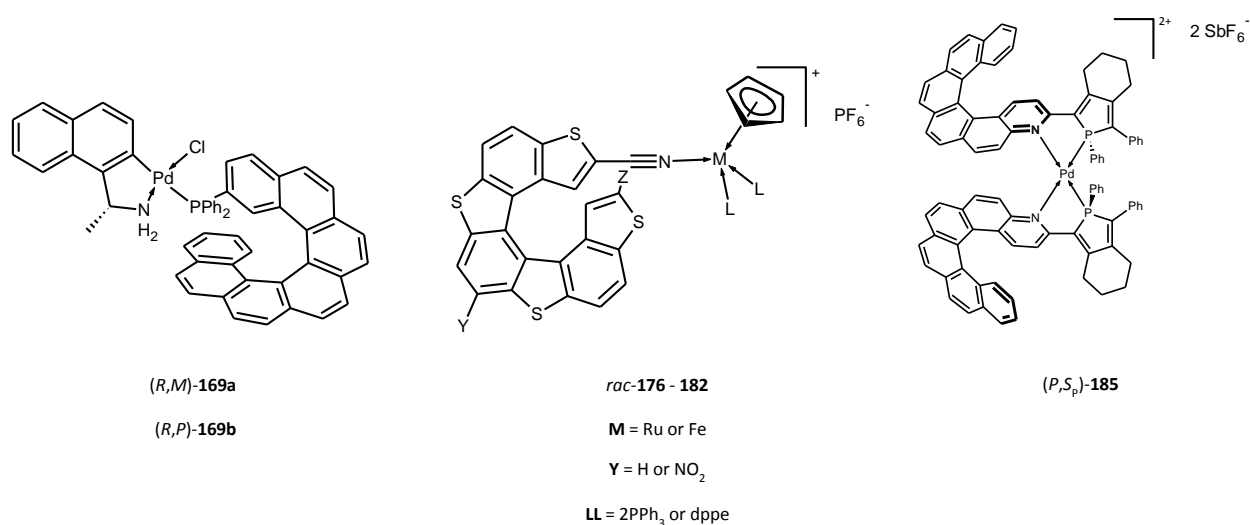
With the respect to the practical implementations, enantioselective synthesis remains a domain of homogeneous catalysis. With regard to selectivity, the enantioselectivity represents a true challenge, especially in the area of heterogeneous catalysis. Effective heterogeneously-catalyzed reactions are still rarities, despite the enormous effort which has been made. In order to achieve a chiral induction during the surface-catalyzed reaction, nanoparticles are used in the practical catalysis because of their large surface. An enhanced enantiocontrol caused by the accumulation of active centers on the periphery in combination with an easy separation and recycling from the reaction mixture makes such systems very powerful. The application of functionalized nanoparticles in the catalysis attracted a considerable attention nowadays and helicenes seems to be promising in this regard as chiral selectors (or modifiers) on the metal surface. To the best of our knowledge, helicene-based modifiers have never been used in heterogeneous catalysis. The only case of utilizing helicenes in a sense of heterogeneous catalyst is

related to the purification of water from the calmagite (azoic dye) in the presence of hydrogen peroxide and Pd(II) and Ru(II) complexes bearing racemic helical phosphines²⁹.

With regard to endowing the metal surface by helicenes as chiral modifiers in heterogeneous catalysis, the self-assembly of helicenes was studied^{30,31,32,33,34}. However, no direct connection between self-assembly and catalytic activity was ever reported. Despite the fact of so far rather limited coordination chemistry of helical compounds, there has been synthesized a number of organometallic compounds bearing either a directly bound helical ligand (via donor atom(s)) or a ligand where the helical moiety presents an attached subunit as a part of the more complex ligand system. A specific group is represented by ligands where the transition metal center is directly incorporated into the helical backbone (metallahelicenes).

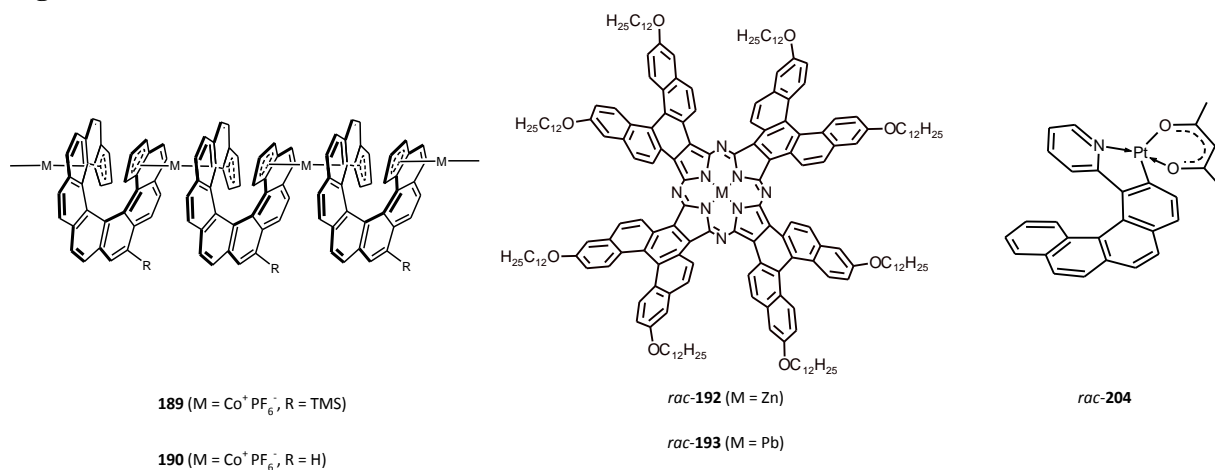
Ben Hassine³⁵ and coworkers developed not only the synthesis of 2-(diphenylphosphino)[7]helicene **167**, but also its resolution based on the use of chiral cyclopalladated amine complexes³⁶. Garcia et al.³⁷ published in 2009 coordination properties of newly synthesized tetrathia[7]helicene ligands interesting as NLO organic materials as their significant β values were predicted by theoretical studies for other tetrathia[7]helicene derivatives³⁸. Starý, Stará and coworkers reported on Ag(I) complexes of racemic 1-aza[6]helicene **2** and racemic 2-aza[6]helicene **134**, respectively³⁹ and bidentate P,N-azahelicene complexes with palladium and copper were prepared by Crassous et al.⁴⁰ (see some structures in Figure 1.13).

Figure 1.13



Among other coordination compounds belongs cyclopentadienyl containing helicenes prepared by Katz and coworkers and studied as coordination polymers in context of the charge transport⁴¹, helicencyanines^{42,43} and metallahelicenes⁴⁴ (see Figure 1.14), the metal based π -conjugated materials with intimate electronic interactions between metallic ions and π -ligands that give rise to a great diversity of properties which can be further tuned by using the metal reactivity.

Figure 1.14



Despite the underdeveloped chemistry of helicenes in the field of catalysis and organometallic chemistry, they represent compounds with high potential for application that is obvious from the achieved results mentioned in the previous.

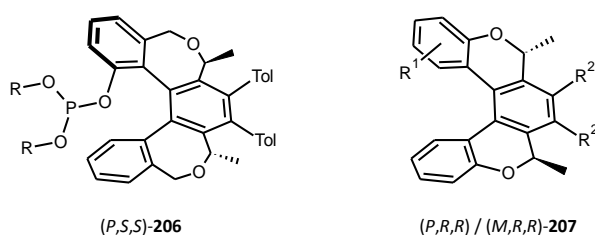
2. Aims of the study

The main goals of the Thesis are following:

2.1 The development of a general synthetic route to optically pure helicene-like compounds

The main goal is to prepare the novel helicene-like compounds containing either two (2*S*)-2-methyl-2,7-dihydrooxepine rings, *dihydrooxepine-type compounds*, or two (2*R*)-2-methyl-2*H*-pyran rings, *2*H*-pyran-type compounds*, (Figure 2.1) using the diastereoselective synthesis.

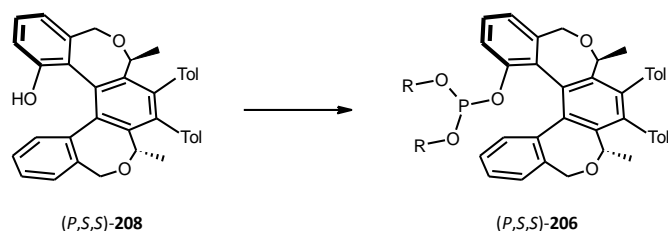
Figure 2.1



2.2 The functionalization of enantiopure helicene-like compounds enabling coordination of transition metals

Aiming at the use of helicenes in transition-metal catalysis it is necessary to functionalize the optically pure helical structures with groups enabling coordination to the metal center. Hence, we propose to prepare helical precursors that could be easily transformed to different phosphite ligands (Scheme 2.2).

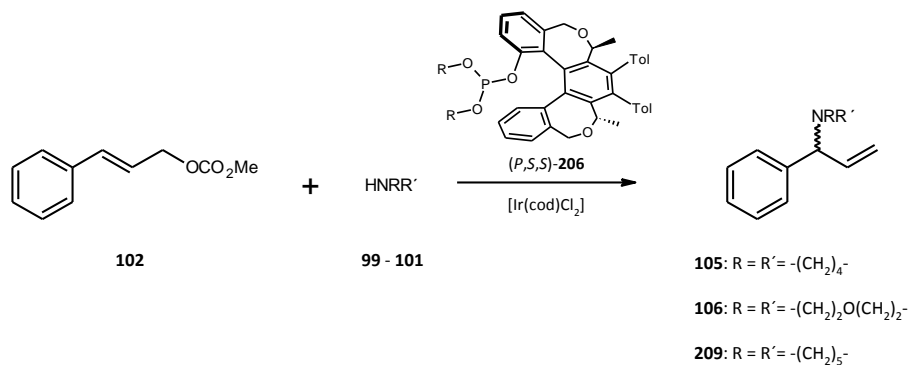
Scheme 2.2



2.3 The use of optically pure helical phosphites (and other helical ligands) in homogeneous transition metal catalysis

In connection with the results achieved in the field of transition-metal catalysis with helicenes, the proposed helical phosphites are to be applied to asymmetric allylic aminations (Scheme 2.3).

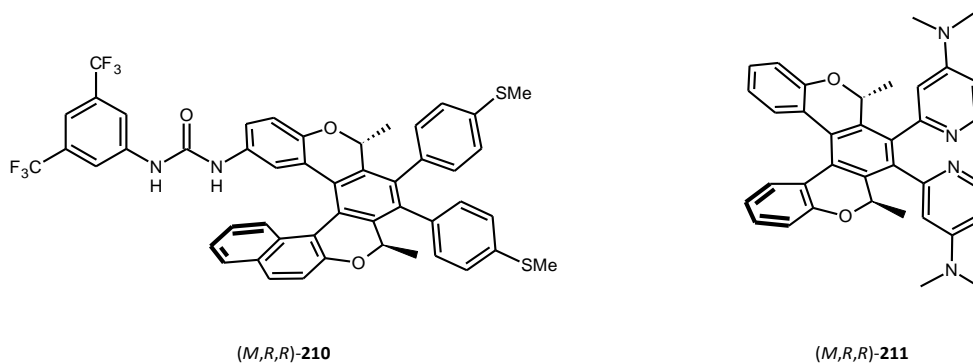
Scheme 2.3



2.4 Exploring the use of the helicene-like ligands in heterogeneous catalysis and organocatalysis

The proposed synthetic approach to optically pure helicene-like compounds is intended to be utilized in preparation of potentially interesting compounds, which can be employed in heterogeneous transition metal catalysis and/or organocatalysis (Figure 2.4).

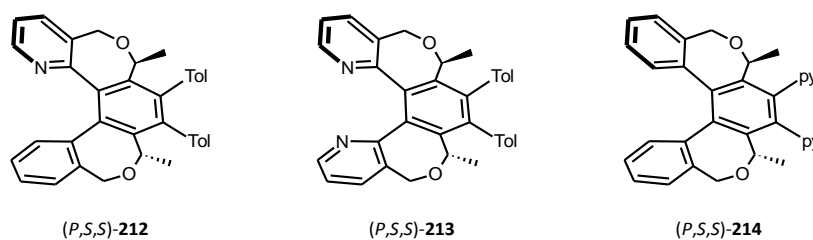
Figure 2.4



2.5 The preparation of new transition metal complexes with helical ligands and their structure characterization

We propose to prepare novel transition metal complexes bearing various helicene or helicene-like ligands and characterize them. The attention will be paid mainly to *N*-donating optically pure ligands (Figure 2.5).

Figure 2.5



3. Material and methods

The ^1H NMR spectra were measured at 400.13 MHz, 499.88 MHz, and 600.13 MHz, the ^{13}C NMR spectra at 100.61 MHz, 125.71 MHz, and 150.90 MHz in CDCl_3 , acetone- d_6 or DMSO- d_6 as indicated in 5 mm PFG probe with indirect detection. For standardization of ^1H NMR spectra the internal signal of TMS (δ 0.0, CDCl_3) or residual signal of solvent (δ 7.26, chloroform- d) was used. In the case of ^{13}C spectra the residual signals of solvents (δ 77.0 for CDCl_3) were used. The chemical shifts are given in δ -scale, the coupling constants J are given in Hz. The HMBC experiments were set up for $J_{\text{C-H}} = 5$ Hz. For the correct assignment of both the ^1H and ^{13}C NMR spectra of key compounds, COSY, HSQC, and HMBC experiments were performed. The IR spectra were measured in CHCl_3 . The EI mass spectra were determined at an ionizing voltage of 70 eV, the m/z values are given along with their relative intensities (%). The standard 70 eV spectra were recorded in the positive ion mode. The sample was dissolved in chloroform, loaded into a quartz cup of the direct probe and inserted into the ion source. The source temperature was 220 °C. For exact mass measurement, the spectra were internally calibrated using perfluorotri-*n*-butylamine (Heptacosyl). The ESI mass spectra were recorded using ZQ micromass mass spectrometer (Waters) equipped with an ESCi multi-mode ion source and controlled by MassLynx software. Methanol was used as solvent. Accurate mass measurements were obtained by the EI or ESI MS. Optical rotations were measured in CH_2Cl_2 or CHCl_3 using an Autopol IV (Rudolph Research Analytical) instrument. The CD spectra were acquired on a J-815 CD spectrometer (Jasco Analytical Instruments, Inc.) in acetonitrile using a 10 mm quartz sample cell. The ee values were determined by integration of UV traces (254 nm) of HPLC chromatograms or FID GC chromatograms. The HPLC analyses were performed on CHIRALCEL® OJ-H column (250 x 4.6 mm, 5 μm) or CHIRALCEL® OD-H column (250 x 4.6 mm, 5 μm) using *n*-heptane or *n*-heptane – 2-propanol as mobile phase at a flow rate of 0.5 or 0.6 mL/min. Peaks corresponding to (+)- and (-)-compounds were assigned by comparison of the UV trace with a trace from a downstream polarimetric detector. The GC analyses were performed on CP-Chirasil-Dex CB (L: 25 m x I.D.: 0.250 mm x T.P.: 0.25 μm ; Agilent) capillary column or HP-CHIRAL-20B (L: 30 m x I.D.: 0.250 mm x T.P.: 0.25 μm ; J&W –Scientific) capillary column using $\text{C}_{11}\text{H}_{24}$ as an internal standard. Peaks corresponding to (L)- and (D)-ethyl lactate were assigned by comparison with commercially available standard of (L)-ethyl lactate (Sigma-Aldrich). TEM analyses were performed on JEOL JEM-1200EX at 60 kV. Single-crystal X-ray diffraction data were obtained from Nonius KappaCCD diffractometer by monochromatized MoK_α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å) at 150(2)K. The structures were solved by direct methods (SIR92)⁴⁵ and refined by full-matrix least squares based on F^2 (SHELXL97)⁴⁶. The hydrogen atoms were found on difference Fourier map and recalculated into idealized position and fixed into their positions (riding model) with assigned temperature factors either $\text{H}_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}$ (pivot atom) or $\text{H}_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}$ (pivot atom) for methyl moiety. Melting points were determined on a Kofler apparatus and are uncorrected. The high pressure experiments were performed in a high pressure multi-sample catalyst screening vessels CAT7 (HEL Inc.). An ozone cleaner ProCleaner™ model UV.PC.220 (Bioforce Nanosciences) and pH-meter CyberScan 6000 (Eutech Instruments) equipped with a glass electrode Hamilton POLILYTE PRO 120 were used in preparation of heterogeneous catalysts.

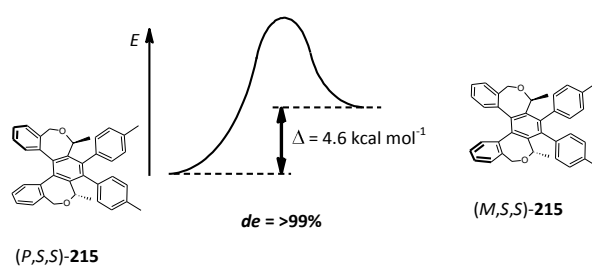
Reactions were performed under inert atmosphere (using standard Schlenk technique or glove box, MBraun). The commercially available HPLC grade methanol, ethanol, catalysts, and reagent grade

materials were used as received. The anhydrous decane was degassed by three freeze-pump-thaw cycles before use; the dichloromethane, diisopropylamine, and *N,N*-diisopropyl-ethylamine were distilled from calcium hydride under argon; the THF, benzene, and toluene were freshly distilled from sodium/benzophenone under nitrogen; the DMF was dried over molecular sieves. TLC was performed on Silica gel 60 F₂₅₄-coated aluminium sheets (Merck) and spots were detected by the solution of Ce(SO₄)₂·4 H₂O (1%) and H₃P(Mo₃O₁₀)₄ (2%) in sulfuric acid (10%). Preparative thin-layer chromatography was performed on activated glass plates 20 x 20 cm with (Silica gel 60 PF₂₅₄ containing gypsum (Merck)) using UV detection. The flash chromatography was performed on Silica gel 60 (0.040-0.063 mm, Fluka) or on Biotage® KP-C18-HS SNAP or Biotage KP-Sil® Silica cartridges (0.040-0.063 mm) using the Sp1 or Isolera One HPFC system (Biotage, Inc.). Biotage Initiator EXP EU (300 W power) was used for reactions carried out in microwave oven. All other chemicals were used as received from the commercial sources.

4. Results and discussion

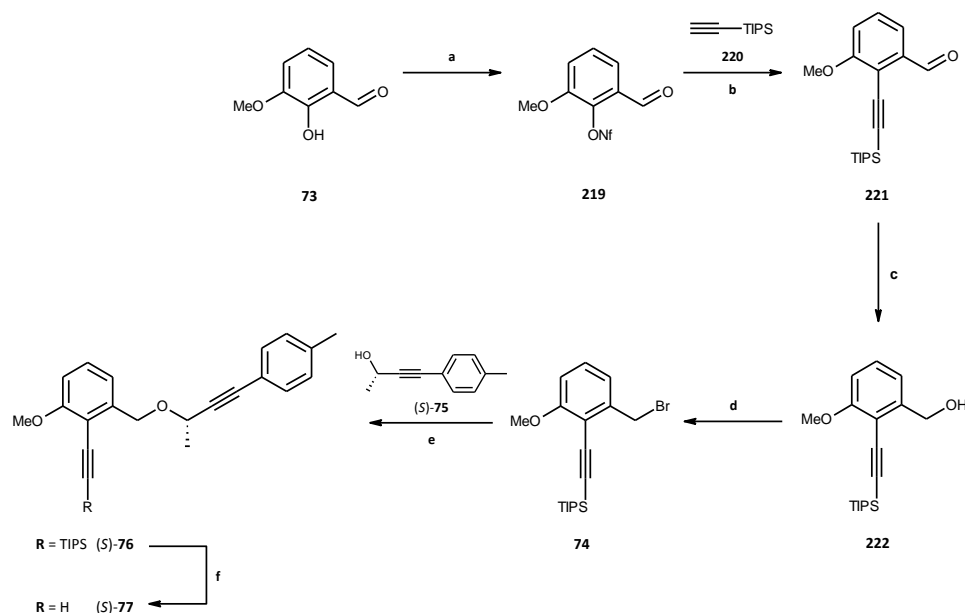
The concept of the diastereoselective synthesis of helicene-like compounds containing one (*S*)-methyl-2,7-dihydrooxepine ring was introduced by Starý and coworkers⁴⁷. It was found, that thermodynamic factors play an important role in the cobalt mediated [2+2+2] cyclotrimerizations of a chiral triyne at elevated temperatures and are manifested by the difference in energy between both diastereomeric forms. A key factor affecting the stereochemical outcome of the [2+2+2] cyclotrimerization reaction is the *allylic-like 1,3-strain*.⁴⁸ Although the barrier to the helix inversion in **215** is rather lower than in the case of the parent [5]helicene, the energy difference of 4.6 kcal mol⁻¹ between the (*P,S,S*) and (*M,S,S*) diastereomers of **215** would result in a 99.96 to 0.04 ratio (Figure 4.1).

Figure 4.1



The synthesis of various phosphite ligands obviously stems from a corresponding helical alcohol with the hydroxy group placed in a proper position. The position 1 (as in **208**, Scheme 2.2), the inner most closed position of the chiral helical backbone seemed to be the position of choice for connecting the donor function. From the stereochemical point of view this placement of the OH group would mostly affect the arrangement of ligands and substrate bound to the metal center during the catalytic cycle and so influencing the resulting stereochemistry of products. The synthesis consists from connection of two chiral blocks to create a chiral triyne. The already published synthesis of the first chiral block (*S*)-**77**⁴⁷ starts from the commercially available *o*-vanillin **73** (Scheme 4.2).

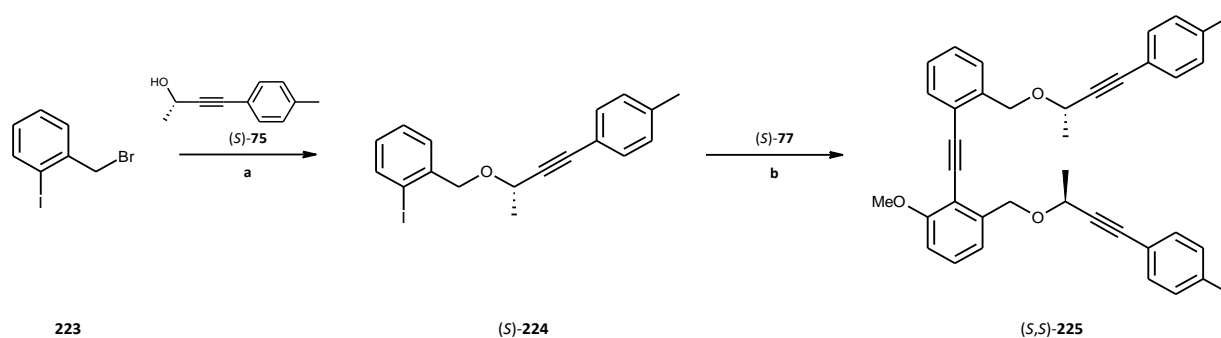
Scheme 4.2



(a) NaH (1.3 eq), NfF (1.2 eq), DMF, 0 °C to rt, 20 h, **65%**; (b) **220** (1.5 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5.0 mol%), NEt₃ (6.0 eq), DMF, 90 °C, 1.5 h, **85%**; (c) DIBAH (1.6 eq), toluene, -78 °C, 4 h, **88%**; (d) CBr₄ (2.4 eq), PPh₃ (2.4 eq), MeCN, rt, 3 h, **88%**; (e) KH (4.3 eq), (*S*)-**75** (1.0 eq), THF, 0 °C to rt, 3 h, **88%**; (f) *n*Bu₄NF (2.4 eq), THF, rt, 1.5 h, **94%**

The second building block (*S*)-**224** (Scheme 4.3) was completed in a one-step reaction of the commercially available 1-(bromomethyl)-2-iodobenzene **223** with the sodium salt of the chiral alcohol (*S*)-**75**. To assemble triyne (*S,S*)-**225**, (*S*)-**77** was coupled with iodide (*S*)-**224** under Pd(0)/Cu(I) catalysis to provide (*S,S*)-**225** (Scheme 4.3).

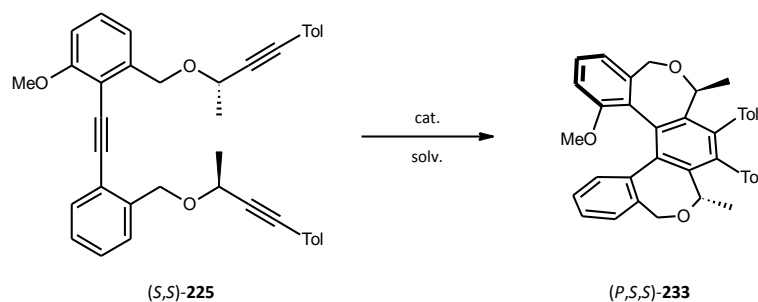
Scheme 4.3



(a) KH (1.2 eq), (*S*)-**75** (1.0 eq), THF, 0 °C to rt, 2 h, **82%**; (b) (*S*)-**77** (1.0 eq), Pd(PPh₃)₄ (5.0 mol%), CuI (9.0 mol%), *i*Pr₂NH, 80 °C, 3 h, **72%**

A brief screening of various catalysts potentially applicable to diastereoselective cyclotrimerization using substrates structurally similar to (*S,S*)-**225** was made and the obtained data were successfully applied to [2+2+2] cyclotrimerization of (*S,S*)-**225** (Figure 4.4).

Figure 4.4



	cat.	%cat. [%]	solv.	temp. [°C]	time [min]	other conditions	yield ^a [%]
1 ^b	CpRh(ethylene) ₂ 227	100	C ₁₀ H ₂₂	140	60	hv	76
2	CpRh(ethylene) ₂ 227	50	THF	140	40	MW, ion. liq. ^c	84
3	CpCo(CO) ₂ 81 / PPh ₃	100 / 200	THF	200	20	MW, ion. liq. ^c	84
4	CpCo(CO) ₂ 81 / PPh ₃	50 / 100	THF	200	60	MW, ion. liq. ^c	62
5	CpCo(CO) ₂ 81	100	THF	200	20	MW, ion. liq. ^c	50
6	Cp*Rh(ethylene) ₂ 228	100	THF	140	20	MW, ion. liq. ^c	55

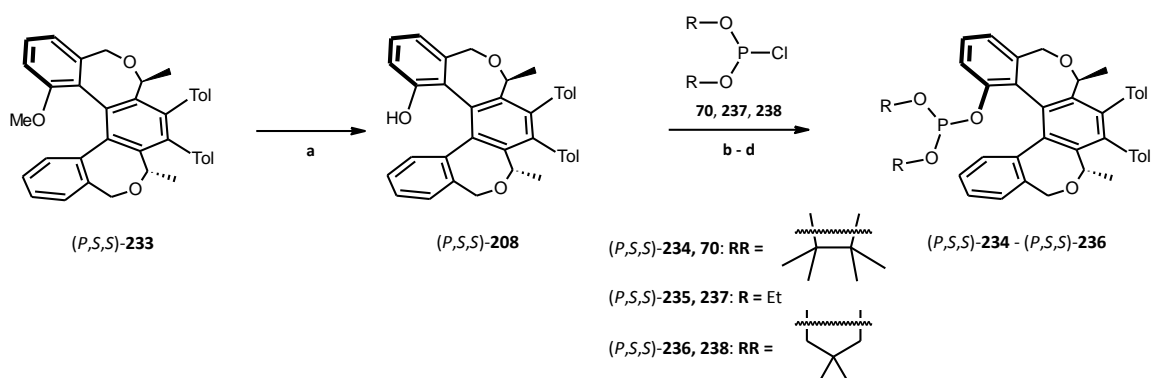
^a) isolated yield

^b) an experiment done by Dr. Nathan C. Clemence

^c) ion. liq. = 1-butyl-2,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborate

Subsequently, the 1-methoxy substituted helicene (*P,S,S*)-**233** was transformed into the corresponding alcohol (*P,S,S*)-**208** and the ligands (*P,S,S*)-**234**, (*P,S,S*)-**235** and (*P,S,S*)-**236** were synthesized within a single-step upon alcohol deprotonation with a strong base and treatment with the corresponding chlorophosphite (Scheme 4.5).

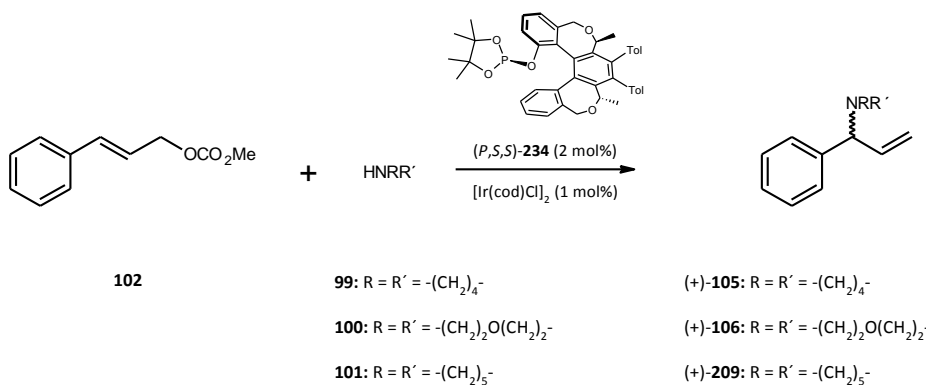
Scheme 4.5



(a) EtSH (20.0 eq), NaH (20.0 eq), DMF, 130 °C, overnight, **79%**; (b) NaH (4.0 eq), **70** (1.1 eq), THF, 0 °C to rt, 2 h, **75%**; (c) NaH (4.0 eq), **237** (2.2 eq), THF, 0 °C to rt, 2 h, **29%**; (d) NaH (4.0 eq), **238** (2.2 eq), THF, 0 °C to rt, 2 h, **61%**

Such prepared phosphites were successfully used in asymmetric allylic amination as declared by the following results achieved with ligand (*P,S,S*)-**234** (Figure 4.6).

Figure 4.6



entry	amine	time [h]	temperature [°C]	solvent	yield [%] ^a	ee [%] ^b
1	99	16	30	DCM	23	(+)-82
2	100	16	30	DCM	34	(+)-81
3	101	16	30	DCM	60	(+)-80

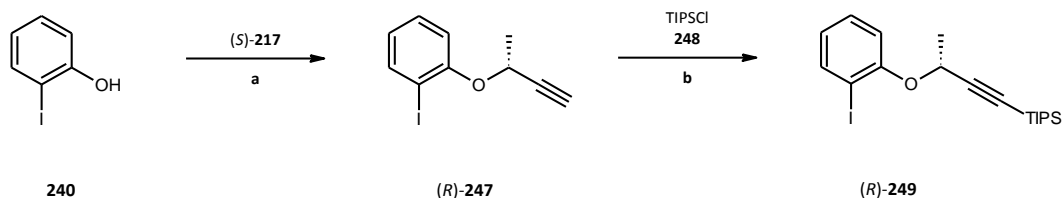
^a) isolated yield

^b) determined by chiral HPLC using UV/polarimetric detector; (+) or (-) correspond to (+) or (-) enantiomer

This study demonstrated the ability of optically pure helicene-derived phosphites to control absolute stereochemistry as well as regioselectivity in asymmetric allylic amination (achieving up to 82% *ee* at exclusively formed branched products). This is the second successful use of helicene-like ligands in asymmetric allylic amination (*cf.* lit.¹⁸) indicating the potential of helicene ligands as chiral inductors in transition metal catalyzed reactions.

The same synthetic strategy was employed in synthesis of 2*H*-pyrane derivatives. The synthetic route was developed for the preparation of differently substituted heterohelicenes on the central ring in the positions 7 and 8. The synthesis starts with the reaction between **240** and the commercially available (*S*)-(-)-3-butyn-2-ol (*S*)-**217**, following the Mitsunobu protocol. The terminal ethyne unit is then modified by introducing the protective group (Scheme 4.7).

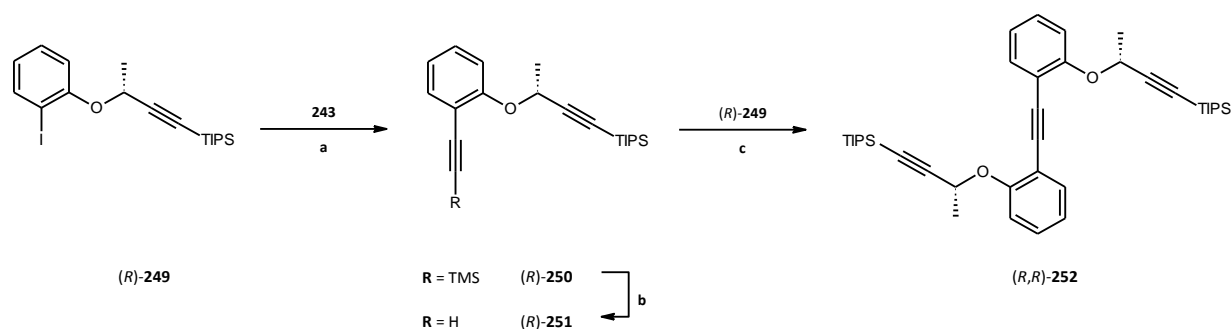
Scheme 4.7



(a) (*S*)-**217** (1.05 eq), PPh₃ (1.0 eq), DIAD (1.0 eq), C₆H₆, rt, overnight, **82%**; (b) LDA (1.0 eq), THF, -78 °C, 1.5 h, **248** (1.1 eq), THF, -78 °C to rt, 3 h, **89%**

The iodide (*R*)-**249** was then turned into the protected diyne (*R*)-**250** with no side-reaction (alkyne insertion). After desilylation, the unprotected diyne (*R*)-**251** was coupled with (*R*)-**249** under Pd catalysis to form the symmetrical triyne (*R,R*)-**252** (Scheme 4.8).

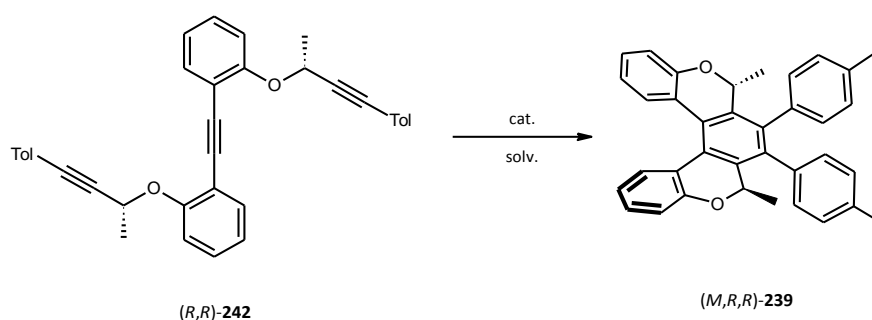
Scheme 4.8



(a) **243** (2.0 eq), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), CuI (9 mol%), *i*Pr₂NH, rt, 1 h, **89%**; (b) K₂CO₃ (5.0 eq), MeOH, rt, 2 h, **93%**; (c) $(R)\text{-249}$ (1.0 eq), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), CuI (9 mol%), *i*Pr₂NH, rt, overnight, **96%**

Triyne $(R,R)\text{-252}$ enables further functionalization leading to various symmetrical [5]heterohelicenes after its desilylation. The scenario continues with diastereoselective cyclotrimerization. An example is given (Figure 4.9).

Figure 4.9



	cat.	%cat. [%]	solv.	temp. [°C]	time [min]	other conditions	yield ^a [%]
1	CpCo(CO) ₂ 81 / PPh ₃	20 / 40	C ₁₀ H ₂₂	140	60	hν	81
2	Ni(cod) ₂ 254 / PPh ₃	20 / 40	THF	rt	30	-	91
3	CpCo(CO)(fum) 255	100	THF	200	30	MW, ion. liq. ^b	70
4	CpCo(CO)(fum) 255	20	THF	180	20	MW, ion. liq. ^b	89
5	Rh(cod) ₂ BF ₄ 257 / PPh ₃	10 / 20	CH ₂ Cl ₂	rt	48 h	H ₂ ^c	20 ^d

^a) isolated yield

^b) ion. liq. = 1-butyl-2,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborate

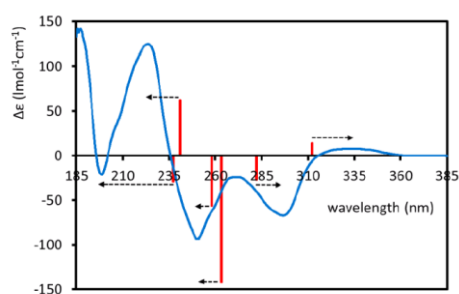
^c) for creation of catalytically active species

^d) full conversion was not achieved, stopped after 48 h

The absolute configuration of the product **239** was assigned by several methods. To verify the assumption about the stereochemistry of helicene-like compounds mentioned above, the diastereomeric pair of the simple pentacyclic model $(M,R,R)\text{-239}/(P,R,R)\text{-239}$ was first investigated computationally (Dr. J. Vacek; Dr. J. Vacek Chocholoušová). The energy difference between the tolyl-substituted diastereomers was remarkable: 9.2 kcal mol⁻¹ in favor of the diastereomer with the (*M*) helicity. It was indispensable to confirm the results obtained above experimentally. Unfortunately the absolute

configuration of **239** could not be assigned unequivocally by NOE NMR measurements and so further computations were necessary to do (Dr. R. Pohl). The experimentally observed ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts were compared with calculated ones for (M,R,R) -**239** and juxtaposed with synthetically inaccessible (P,R,R) -**239** and the results indicated that the isolated helicene **239** possesses the (M) helicity. Another confirmation of helicity of **239** came from comparison of measured and calculated electronic circular dichroism spectra. The comparison of the experimental (blue) and calculated (red) electronic CD spectra of (M,R,R) -**239** featured a strong band associated with a positive dichroism (Figure 4.10, Dr. J. Vacek; Dr. J. Vacek Chocholoušová).

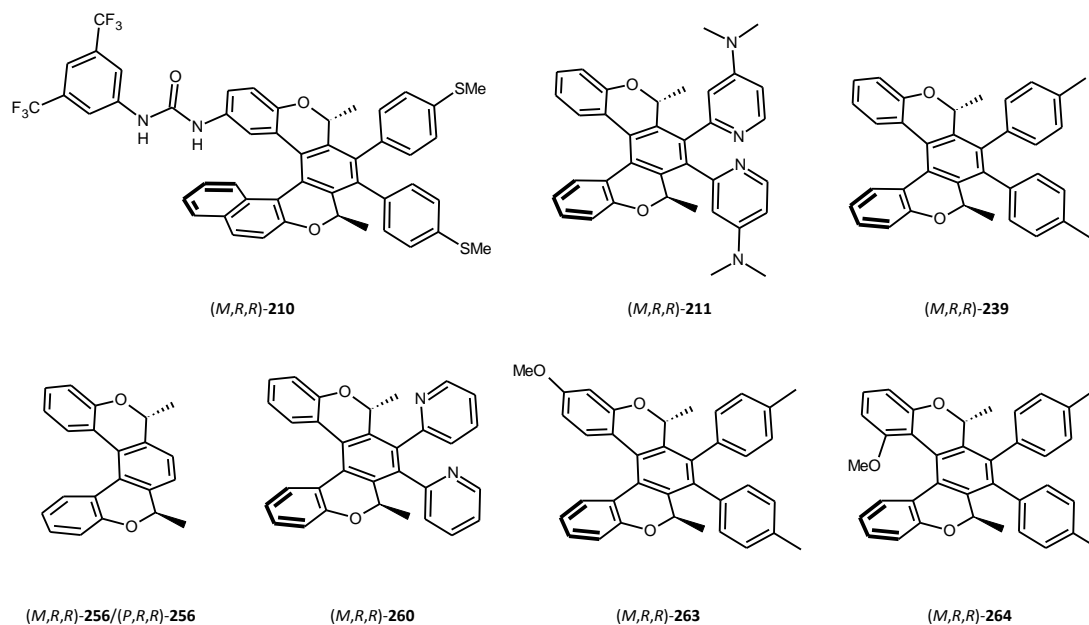
Figure 4.10



Good agreement of a theory and an experiment in the helicity correlation by CD supported fully the assignment of the helicity obtained by previous method (calculations of chemical shifts).

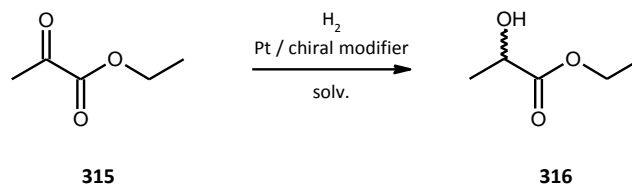
A series of [5]- and [6]helicene-like compounds were prepared using the same methodology, starting from differently substituted building blocks. (Figure 4.11). Based on the previous assignments of helicity to helicene-like products (such as **239**) it was possible to assign (M) helicity also all other [5]- and [6]helicene $2H$ -pyrane analogs bearing p -tolyl, 2-pyridyl, m -(4-(dimethylamino)pyridyl) or p -(4-(methylthio)phenyl) substituents in the positions 7 and 8 of the helical backbones.

Figure 4.11



Compound (*M,R,R*)-**210** and other helicenes (not depicted) were investigated as a chiral modifiers in the asymmetric reduction of ethyl pyruvate **315** to ethyl lactate **316** (Scheme 4.12), but no (or negligible) enantioselectivity of the carbonyl group reduction has been observed.

Scheme 4.12



As (*M,R,R*)-**211** and (*M,R,R*)-**260** contains two adjacent aza units, their basicity was determined by capillary electrophoreses (Dr. V. Kašička) and the resulting acidity constants were obtained:

(*M,R,R*)-**211**: $pK_{a,MeOH} = 8.60$, $pK_{a,H_2O} = 8.31$; (*M,R,R*)-**260**: $pK_{a,MeOH} = 4.66$, $pK_{a,H_2O} = 4.27$.

The estimated pK_a indicates single protonation although more basic centers are present in the molecules. This is in an agreement with the previously observed behavior of other structures⁴⁹. The derivative (*M,R,R*)-**211** was also has been studied as an organocatalysts in kinetic resolution of racemic sulfoximines, but a low reactivity of this helical DMAP derivative as well as low enantioselectivity was found in this acyl transfer reaction. Compound (*M,R,R*)-**263** served as a model compound in the study of a through-space $^1H-^1H$ coupling (TSC).^{50,51}

5. Conclusions

The attention has been paid to the development of asymmetric synthesis of functionalized helicene-like compounds in an optically pure form, their characterization and use in enantioselective catalysis as chiral ligands, organocatalysts or chiral modifiers. The main achievements are as follows:

(1) I have contributed to the development of a general method for the preparation of optically pure [5]- and [6]heterohelicenes by asymmetric synthesis that has not been available before. It is based on diastereoselective [2+2+2] cycloisomerization of centrally chiral triynes in the presence of Co(I), Ni(0) or Rh(I) complexes, which play a key role in the formation of helical scaffolds comprising two *2H*-pyran or 2,7-dihydrooxepine rings. The major advantages of this methodology are that (i) excellent diastereoselectivity is guaranteed (*d.r.* uniformly 100:0); (ii) the stereochemical outcome of the cyclization is highly tolerant to the structural diversity of the products; (iii) the synthesized *2H*-pyran or 2,7-dihydrooxepine hetero[5]helicenes exist as single helices even at higher temperature (in contrast to the parent [5]helicene that racemizes at room temperature); (iv) the helicity of the products can be easily predicted computationally; and (v) helicene-like compounds having both (*M*) and (*P*) helicity are accessible as both enantiomers of but-3-yn-2-ol (a key chiral building block) are commercially available.

(2) Based both on experimental and computational approaches, I have shown that stereochemical outcome of the highly diastereoselective [2+2+2] cycloisomerization of centrally chiral triynes mediated/catalyzed by transition metal complexes is controlled by 1,3-allylic-type strain, which plays a key role under the thermodynamic control when the asymmetric transformation of the first order takes place.

(3) I have successfully applied the aforementioned principles of asymmetric synthesis of optically pure *2H*-pyran or 2,7-dihydrooxepine helicene-like compounds to the preparation of their functionalized derivatives comprising the hydroxy, phosphite, pyridine, urea or sulfanyl moieties.

(4) In collaboration with other experts, I have contributed to the structural and physicochemical characterization of selected compounds including absolute stereochemistry determination (by ECD correlation), barrier to epimerization (computationally or by dynamic NMR), basicity (by capillary electrophoresis) or single-crystal structure (by X-ray analysis).

(5) I have explored optically pure 2,7-dihydrooxepine [5]helicene-like phosphite ligands, which I have prepared, in enantioselective allylic amination under catalysis by iridium(I) complexes to reach up to 82% *ee*. This is the second successful use of helicene-like ligands in asymmetric allylic amination indicating the potential of helicene-based ligands as chiral inducers in enantioselective transition metal catalyzed reactions.

(6) I have synthesized optically pure *2H*-pyran [5]helicene-like DMAP analogue, which has been studied as an organocatalyst in kinetic resolution of racemic sulfoximines in cooperation with the Justus-Liebig University in Giessen, Germany to find only a low reactivity of this helical DMAP derivative as well as low enantioselectivity of the acyl transfer reaction.

(7) I have searched for new chiral modifiers applicable to asymmetric heterogeneous catalysis. The screened pyrido, ureido and DMAP derivatives of helicenes and helicene-like compounds accelerated the benchmark reduction of ethyl pyruvate to ethyl lactate in the presence of the commercially available Pt/Al₂O₃ catalyst but no (or negligible) enantioselectivity of the carbonyl group reduction has been observed.

To conclude, the results have demonstrated that the diastereoselective synthesis of helically chiral compounds based on [2+2+2] cyclotrimerization of aromatic triynes under transition metal catalysis is a general, flexible and practical method, which provides an easy access to chiral ligands, organocatalysts or modifiers in a nonracemic form. We believe that the first promising results in the area of enantioselective catalysis employing helicene-like compounds as chiral inductors will stimulate the further endeavor to understand the role of helicity in catalysis and coordination chemistry.

Curriculum vitae

1981 Narozen v Kroměříži, ČR

Born in Kroměříž, Czech Republic

2001 – 2006 Studium a absolvování na Přírodovědecké fakultě Karlovy Univerzity v Praze, Katedře anorganické chemie / Ústavu chemických procesů (ÚCHP), AV ČR, Praha. Název diplomové práce: *Komplexy kovů 9. skupiny obsahující fragment $[(C_5Me_4C_nF_{2n+1})M]$* , pod vedením Doc. P. Vojtíška (UK) / Doc. J. Čermáka (ÚCHP). Organokovová a fluorová chemie.

Study and graduation at the Faculty of Sciences, Charles University in Prague (CU), Department of Inorganic Chemistry / Institute of Chemical Process Fundamentals (ICPF), AS CR, Prague. Diploma work title: *Group 9 Metal Complexes Containing $[(C_5Me_4C_nF_{2n+1})M]$ Fragment*, under supervision of Doc. P. Vojtíšek (CU) / Doc. J. Čermák (ICPF). Organometallic and fluorine chemistry.

2006 Doktorské studium na Přírodovědecké fakultě Karlovy Univerzity v Praze, Katedře anorganické chemie / Ústavu organické chemie a biochemie (ÚOCHB), AV ČR, Praha. Název disertační práce: *Příprava a využití komplexů přechodných kovů s helikálními ligandy*, pod vedením Doc. P. Vojtíška (UK) / Dr. I. Starého (ÚOCHB). Organická syntéza a asymetrická katalýza.

PhD study at the Faculty of Sciences, CU, Prague, Department of Inorganic Chemistry / Institute of Organic Chemistry and Biochemistry (IOCB), AS CR, Prague. Thesis title: *Synthesis and Use of Transition Metal Complexes with Helical Ligands*, under supervision of Doc. P. Vojtíšek (CU) / Dr. I. Starý (IOCB). Organic synthesis and asymmetric catalysis.

2012 Odborný pracovník ve výzkumu v Ústavu chemických procesů (ÚCHP), AV ČR, Praha. Skupina pokročilých materiálů a organické syntézy.

Specialist in research at the Institute of Chemical Process Fundamentals (ICPF), AS CR, Prague. Group of Advanced Materials and Organic Synthesis.

Zkušenosti a dovednosti / Research Experiences and Skills

Organokovová a koordinační chemie, organická syntéza, katalýza, chemie látek s perfluorovanými řetězci, syntéza s asistencí mikrovlnného záření.

Zkušenosti s tradičními syntetickými metodami a katalýzou, včetně multikrokových preparací a manipulace s látkami citlivými na vzduch a vlhkost, se separačními a čistícími procesy a analýzou organických sloučenin.

Organometallic Chemistry, Coordination Chemistry, Organic Synthesis, Catalysis, Chemistry of Compounds with Perfluoroalkyl Chains, Microwave Assisted Synthesis.

Experiences in traditional methods of synthesis and catalysis, separation, purification and analysis of organic compounds, including multistep preparations, handling of air- and moisture-sensitive compounds.

Seznam publikací / Selected publications

- [1] Storch, J.; Žádný, J.; Strašák, T.; Kubala, M.; Sýkora, J.; Dušek, M.; Církva, V.; Matějka, P.; Krbal, M.; Vacek, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2343.
- [2] Žádný, J.; Velišek, P.; Jakubec, M.; Sýkora, J.; Církva, V.; Storch, J. *Tetrahedron* **2013**, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6213.
- [3] Žádný, J.; Jančařík, A.; Andronova, A.; Šámal, M.; Vacek Chocholoušová, J.; Vacek, J.; Pohl, R.; Šaman, D.; Císařová, I.; Stará, I.G.; Starý, I. *Angew. Ochem. In. Ed.* **2012**, *51*, 5857.
- [4] Čermák, J.; Žádný, J.; Krupková, A.; Sýkora, J.; Císařová, I. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*(7), 1557.

Konference / Conferences

Konference / Conference	Typ příspěvku / Contribution type	Název příspěvku / Contribution title	Autoři / Authors	Rok / Year
XXII International Conference on Organometallic Chemistry	poster	Synthesis of $[(C_5Me_4C_nF_{2n+1})RhLX_2]$ Complexes with Series of Phosphines and Nitrogen Ligands and NMR Study of Their Conformational Dynamics	Žádný, J.; Krupková, A.; Vlachová, A.; Císařová, I.; Sýkora, J.; Čermák, J.	2006
CAPE Organometallic Symposium Organometallics and Their Applications	poster	Rhodium(III) Complexes with $[(C_5Me_4C_nF_{2n+1})Rh]$ Fragment for Potential Use in Fluorous Biphasic Media and Supercritical CO_2	Čermák, J.; Žádný, J.; Vojtíšek, P.	2006
8th International Symposium on Biotechnology, Metal Complexes and Catalysis	přednáška / oral presentation	Fluorous Cyclopentadienes and Cyclopentadienyls	Čermák, J.; Auerová, K.; Bříza, T.; Šťastná, L.; Žádný, J.; Kvičala, J.	2006
2nd International Symposium on Fluorous Technologies, B	přednáška / oral presentation	Conformational Dynamics of Ligands Coordinated to $[(C_5Me_4C_nF_{2n+1})Rh]$ Fragment	Čermák, J.; Žádný, J.; Krupková, A.; Sýkora, J.; Císařová, I.	2007
42. Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii	přednáška / oral presentation	Ligand Rotation in Complexes with $[(C_5Me_4C_nF_{2n+1})Rh]$ Fragment	Čermák, J.; Žádný, J.; Krupková, A.; Sýkora, J.; Císařová, I.	2007
23rd International Conference on Organometallic Chemistry	poster	Helical Phosphites In Asymmetric Catalysis	Žádný, J.; Clemence, N. C.; Krausová, Z.; Stará, I. G.; Starý, I.	2008

Workshop on Optical Metamaterials	workshop	-	-	2008
IX. mezioborové setkání mladých biologů, biochemiků a chemiků	přednáška / oral presentation	Využití helikálně chirálních ligandů v enantioselektivní katalýze	<u>Žádný, J.</u> ; Clemence, N. C.; Krausová, Z.; Stará, I. G.; Starý, I.	2009
XVIII EuCheMS International Conference on Organometallic Chemistry	poster	Diphosphinoazine Nickel Complexes: Surprising Reactivity	<u>Čermák, J.</u> ; <u>Žádný, J.</u> ; Vojtíšek, P.; Císařová, I.	2009
16th European Symposium on Organic Chemistry	poster	Helically Chiral Phosphites in Enantioselective Catalysis	<u>Žádný, J.</u> ; Clemence, N. C.; Stará, I. G.; Starý, I.	2009
46. Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii	poster	Diastereoselective synthesis of [5]helicene derivatives	<u>Žádný, J.</u> ; Vacek Chocholoušová, J.; Vacek, J.; Pohl, R.; Stará, I. G.; Starý, I.	2011
47. Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii	poster	Exploration of 9-bromo[7]helicene reactivity	<u>Žádný, J.</u> ; Velíšek, P.; Jakubec, M.; Sýkora, J.; Církva, V.; Storch, J.	2012
18th European Symposium on Organic Chemistry	poster	Exploration of 9-bromo[7]helicene reactivity	<u>Žádný, J.</u> ; Velíšek, P.; Jakubec, M.; Sýkora, J.; Církva, V.; Storch, J.	2013
48. Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii	poster	Synthesis and Characterization of Helicene-based Imidazolium Salt	<u>Žádný, J.</u> ; Vacek, J.; Večerková, R.; Kubala, M.; Sýkora, J.; Církva, V.; Storch, J.	2013
Jsem mladý vědec	poster	Iontové kapaliny pro biosensing	<u>Žádný, J.</u> ; <u>Říhová, L.</u> ; Strašák, T.; Církva, V.; Storch, J.	2014
From Carbon-Rich Molecules to Carbon-Based Materials	poster	Synthesis and Characterization of Helicene-based Imidazolium Salt and Its Application for Organic Molecular Electronics	<u>Storch, J.</u> ; Sýkora, J.; <u>Žádný, J.</u> ; Strašák, T.; Církva, V.; Krbal, M.; Vacek, J.	2014
49. Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii	poster	Helicene-based Imidazolium Salt and Its Application for Organic Molecular Electronics	<u>Žádný, J.</u> ; Storch, J.; Strašák, T.; Sýkora, J.; Církva, V.; Krbal, M.; Vacek, J.	2014

6. Použitá literatura / References

- ¹ (a) Wynberg, H. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 65. (b) Martin, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1974**, *13*, 649. (c) Laarhoven, W. H.; Prinsen, W. J. C. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 63. (d) Meurer, K. P.; Vögtle, F. *Top. Curr. Chem.* **1985**, *127*, 1. (e) Oremek, G.; Seiffert, U.; Janecka, A. *Chem.-Ztg.* **1987**, *111*, 69. (f) Vögtle, F. *Fascinating Molecules in Organic Chemistry*; Wiley: New York, **1992**; p 156. (g) Osuga, H.; Suzuki, H. *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **1994**, *52*, 1020. (h) Katz, T. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1921. (i) Urbano, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3986. (j) Collins, S. K.; Vachon, M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2518. (k) Grimme, S.; Harren, J.; Sobanski, A.; Vögtle, F. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1491. (l) Hopf, H. *Classics in Hydrocarbon Chemistry: Syntheses, Concepts, Perspectives*; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**, p 323. (m) Sato, K.; Arai, S. In *Cyclophane Chemistry for the 21st Century*; Takemura, H., Ed.; Research Signpost: Trivandrum, **2002**, p 173. (n) Rajca, A.; Miyasaka, M. In *Functional Organic Materials: Syntheses, Strategies and Applications*; Müller, T. J. J., Bunz, U. H. F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**, p 547. (o) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052. (p) Wolf, C. *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds: Principles and Applications*; Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K., **2008**, p 204. (q) Starý, I.; Stará, I. G. In *Strained Hydrocarbons: Beyond the van't Hoff and Le Bel Hypothesis*; Dodziuk, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**, p 166. (r) Dumitrescu, F.; Dumitrescu, D. G.; Aronb, I. *ARKIVOC* **2010**, *1*, 1. (s) Jørgensen, K. B. *Molecules* **2010**, *15*, 4334. (t) Stará, I. G.; Starý, I. In *Aromatic Ring Assemblies, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, and Conjugated Polyenes*; Siegel, J. S., Tobe, Y., Eds.; Thieme: Stuttgart, **2010**, Vol. 45b, p 885.
- ² (a) Gingras, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 968. (b) Gingras, M.; Félix, G.; Peresutti, R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1007. (c) Gingras, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051.
- ³ Shen, Y.; Chen, C.-F. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463.
- ⁴ Ben Hassine, B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 597.
- ⁵ Ben Hassine, B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*, 801.
- ⁶ Ben Hassine, B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 759.
- ⁷ Ben Hassine, B.; Gorsane, M.; Geerts-Evard, F.; Pecher, J.; Martin, R. H. Castelet, D. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 547.
- ⁸ Ben Hassine, B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 557.
- ⁹ Reetz, M. T.; Beuttenmüller, E. W.; Goddard, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3211.
- ¹⁰ Nakano, D.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4969.
- ¹¹ Reetz, M. T.; Sostmann, S. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 105.
- ¹² Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
- ¹³ Okubo, H.; Yamaguchi, M.; Kabuto, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9500.
- ¹⁴ Dreher, S. D.; Katz, T. J.; Lam, K. C.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 815.
- ¹⁵ Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
- ¹⁶ Sato, I.; Yamashima, R.; Kadowaki, K.; Yamamoto, J.; Shibata, T.; Soai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1096.
- ¹⁷ Kawasaki, T.; Suzuki, K.; Licandro, E.; Bossi, A.; Maiorana, S.; Soai, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2050.
- ¹⁸ Krausová, Z.; Sehnal, P.; Bondzic, B. P.; Chercheja, S.; Eilbracht, P.; Stará, I. G.; Šaman, D.; Starý, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3849.

- ¹⁹ Van Leeuwen, P. W. N. M.; Claver, C. *Rhodium-Catalysed Hydroformylation*, Kluwer Academic, Dordrecht, **2000**.
- ²⁰ (a) Gual, A.; Godard, C.; Castellón, S.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1135. (b) J. Klosin, J.; Landis, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1251. (c) Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis* **2001**, 1.
- ²¹ (a) Raskatov, J. A.; Spiess, S.; Gnam, C.; Brödner, K.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6601. (b) Marković, D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11680. (c) Leitner, A.; Shekhar, S.; Pouy, M. J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15506. (d) Kiener, C. A.; Shu, C.; Incarvito, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14272.
- ²² Takenaka, N.; Sarangthem, R. S.; Captain, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9708.
- ²³ Denmark, S. E.; Barsanti, P. A.; Wong, K.-T.; Stavenger, R. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2428.
- ²⁴ (a) Chelucci, G.; Baldino, S.; Pinna, G. A.; Benaglia, M.; Buffa, L.; Guizzetti, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7574. (b) Denmark, S. E.; Barsanti, P. A.; Beutner, G. L.; Wilson, T. W. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 567. (c) Tokuoka, E.; Kotani, E.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Hashimoto, S.; Nakajima, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2391. (d) Paek, S. H.; Shim, S. C.; Cho, C. S.; Kim, T.-J. *Synlett* **2003**, 849. (e) Nakajima, M.; Saito, M.; Uemura, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8827. (f) Tao, B.; Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 353.
- ²⁵ Takenaka, N.; Chen, J. S.; Captain, B.; Sarangthem, R. S.; Chandrakumar, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4536.
- ²⁶ Šámal, M.; Míšek, J.; Stará, I. G.; Starý, I. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2009**, *74*, 1151.
- ²⁷ (a) Xu, S.; Held, I.; Kempf, B.; Mayr, H.; Steglich, W.; Zipse, H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4751. (b) Scriven, E. F. V. *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 129. (c) Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1978**, *17*, 569.
- ²⁸ Crittall, M. R.; Rzepa, H. S.; Carbery, D. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1250.
- ²⁹ Aloui, F.; Jabli, M.; Ben Hassine, B. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 277.
- ³⁰ (a) Taniguchi, M.; Nakagawa, H.; Yamagishi, A.; Yamada, K. *Surf. Sci.* **2000**, *454*, 1005. (b) Taniguchi, M.; Nakagawa, H.; Yamagishi, A.; Yamada, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *199*, 65.
- ³¹ (a) Ernst, K. H.; Kuster, Y.; Fasel, R.; Muller, M.; Ellerbeck, U. *Chirality* **2001**, *13*, 675. (b) Fasel, R.; Parschau, M.; Ernst, K. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5178.
- ³² (a) Ernst, K.-H.; Bohringer, M.; McFadden, C. F.; Hug, P.; Muller, U.; Ellerbeck, U. *Nanotechnology* **1999**, *10*, 355. (b) Ernst, K.-H.; Neuber, M.; Grunze, M.; Ellerbeck, U. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 493. (c) Fasel, R.; Cossy, A.; Ernst, K.-H.; Baumberger, F.; Greber, T.; Osterwalder, J. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 1020. (d) Ernst, K.-H.; Kuster, Y.; Fasel, R.; McFadden, C. F.; Ellerbeck, U. *Surf. Sci.* **2003**, *530*, 195. (e) Fasel, R.; Parschau, M.; Ernst, K.-H. *Nature* **2006**, *439*, 449. (f) Ernst, K.-H. *Chimia* **2008**, *62*, 471. (g) Ernst, K.-H. *Z. Phys. Chem.* **2009**, *223*, 37.
- ³³ Goretta, S.; Tasciotti, C.; Mathieu, S.; Smet, M.; Maes, W.; Chabre, Y. M.; Dehaen, W.; Giasson, R.; Raimundo, J.-M.; Henty, C. R.; Barth, C.; Gingras, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3846.
- ³⁴ Sehnal, P.; Stará, I. G.; Šaman, D.; Tichý, M.; Míšek, J.; Cvačka, J.; Rulíšek, L.; Chocholoušová, J.; Vacek, J.; Goryl, G.; Szymonski, M.; Císařová, I.; Starý, I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 13169.
- ³⁵ El Abed, R.; Aloui, F.; Genet, J.-P.; Ben Hassine, B.; Marinetti, A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1156.
- ³⁶ (a) Otsuka, S.; Nakamura, A.; Kano, T.; Tani, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *54*, 4301. (b) Wild, S. B. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 291. (c) Albert, J.; Granell, J.; Muller, G. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2101.
- ³⁷ Garcia, M. H.; Florindo, P.; Piedade, M. d. F. M.; Maiorana, S.; Licandro, E. *Polyhedron*. **2009**, *28*, 621.

-
- ³⁸ (a) Daul, C.A.; Ciofini, I.; Weber, V. *Int. J. Quantum Chem.* **2003**, *91*, 297. (b) Bossi, A.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Rigamonti, C.; Righetto, S.; Stephenson, G. R.; Spassova, M.; Botek, E.; Champagne, B. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 7900. (c) Campagne, B.; André, J.-M.; Botek, E.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Bossi, A.; Clays, K.; Persoons, A. *ChemPhysChem* **2004**, *5*, 1438.
- ³⁹ Mišek, J.; Teplý, F.; Stará, I. G.; Tichý, M.; Šaman, D.; Císařová, I.; Vojtišek, P.; Starý, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3188.
- ⁴⁰ (a) Graule, S.; Rudolph, M.; Vanthuyne, N.; Autschbach, J.; Roussel, C.; Crassous, J.; Réau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3183. (b) Graule, S.; Rudolph, M.; Shen, W.; Lescop, C.; Williams, J. A. G.; Autschbach, J.; Crassous, J.; Réau, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5976. (c) Shen, W.; Graule, S.; Crassous, J.; Lescop, C.; Gornitzka, H.; Réau, R. *Chem. Commun.* **2008**, 850.
- ⁴¹ Katz, T. J.; Sudhakar, A.; Teasley, M. F.; Gilbert, A. M.; Geiger, W. E.; Robben, M. P.; Wuensch, M.; Ward, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3182.
- ⁴² (a) Mandal, B. K.; Sooksimuang, T. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2002**, *6*, 66. (b) Sooksimuang, T.; Behroozi, S. J.; Mandal, B. K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2002**, *6*, 544. (c) Chen, L. X.; Shaw, G. B.; Tiede, D. M.; Zuo, X. B.; Zapol, P.; Redfern, P. C.; Curtiss, L. A.; Sooksimuang, T.; Mandal, B. K. *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 16598. (d) Lee, C. H.; Sooksimuang, T.; Mandal, B. K. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2006**, *10*, 135. (e) Sooksimuang, T.; Mandal, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 652.
- ⁴³ Fox, J. M.; Katz, T. J.; Van Elshocht, S.; Verbiest, T.; Kauranen, M.; Persoons, A.; Thongpanchang, T.; Krauss, T. Brus, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3453.
- ⁴⁴ (a) Norel, L.; Rudolph, M.; Vanthuyne, N.; Williams, J. A. G.; Lescop, C.; Roussel, C.; Autschbach, J.; Crassous, J.; Réau, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 99. (b) Anger, E.; Rudolph, M.; Shen, C.; Vanthuyne, N.; Toupet, L.; Roussel, C.; Autschbach, J.; Crassous, J.; Réau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3800. (c) Anger, E.; Rudolph, M.; Norel, L.; Zrig, S.; Shen, C.; Vanthuyne, N.; Toupet, L.; Williams, J. A. G.; Roussel, C.; Autschbach, J.; Crassous, J.; Réau, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14178.
- ⁴⁵ Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Camalli, M. *J. Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435.
- ⁴⁶ Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112.
- ⁴⁷ Sehnal, P.; Krausová, Z.; Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Rulíšek, L.; Šaman, D.; Císařová, I. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2074.
- ⁴⁸ (a) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6029. (b) Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- ⁴⁹ Napagoda, M.; Rulíšek, L.; Jančařík, A.; Klívar, J.; Šámal, M.; Stará, I. G.; Starý, I.; Šolínová, V.; Kašička, V.; Svatoš, A. *ChemPlusChem* **2013**, *78*, 937.
- ⁵⁰ Dračínský, M. *unpublished results*.
- ⁵¹ Dračínský, M.; Jansa, P.; Bouř, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 981.